

Universidade de Lisboa
Faculdade de Ciências
Departamento de Estatística e Investigação Operacional



Morbilidade associada com a aspiração e biópsia da medula óssea

Sara Dias Narciso

Trabalho de Projeto
Mestrado em Bioestatística

2013

Universidade de Lisboa
Faculdade de Ciências
Departamento de Estatística e Investigação Operacional



Morbilidade associada com a aspiração e biópsia da medula óssea

Sara Dias Narciso

Trabalho de projeto orientado pela Prof.^a Doutora Maria Fernanda Nunes
Diamantino e pela Dra. Ana Maria Batalha Reis

Mestrado em Bioestatística
2013

Aos meus irmãos,

Aos meus amigos,

Ao Bruno.

Agradecimentos

Começo por dar os mais sinceros agradecimentos a algumas pessoas, essenciais para a realização desta tese:

À minha orientadora, Professora Doutora Maria Fernanda Diamantino, por toda a ajuda, disponibilidade e apoio prestados, acolhendo-me como se fosse sua filha. À Dra. Ana Maria Batalha Reis, pelo excelente apoio e disponibilidade fornecidos durante a realização deste projeto.

À equipa do Laboratório e do Serviço de Hematologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental por toda a ajuda e disponibilização da base de dados, sem a qual este projeto não seria possível.

Ao Miguel Aguiar, por me ter acompanhado ao longo de todos estes anos com a demonstração de uma amizade e companheirismo incansáveis.

À Xana, por se ter tornado uma irmã e me ter prestado a sua amizade e paciência, a quem desejo as maiores felicidades.

À Bruna, pela enorme amizade e motivação, fazendo-me acreditar mesmo quando o impossível não o conseguiria, a quem desejo as mais profundas felicidades.

À Marília e ao Zé, por todo o carinho e apoio dado durante todo este percurso, fundamental para que tudo tenha sido mais fácil.

Em especial, aos meus pais por tudo o que fizeram para que tornassem possível todo este percurso.

Aos restantes familiares, pelos bons momentos partilhados e todo o apoio que me deram.

À minha irmã, Susana, por estar sempre ao meu lado.

Aos meus irmãos, João e Tomás, por me fazerem sorrir todos os dias.

Ao meu namorado, Bruno, por toda a ajuda, paciência, motivação, amor e bons momentos partilhados sem me deixar desistir, mesmo nos momentos mais difíceis.

Resumo

O estudo da medula óssea (MO) é essencial na avaliação das doenças hematológicas e no esclarecimento de muitas patologias não hematológicas, sendo normalmente constituído por dois exames, a aspiração da medula óssea (AMO) e a biópsia da medula óssea (BMO). Estes dois exames complementam-se, permitindo uma avaliação completa da MO, mas nem todas as situações têm indicação para fazer ambos os exames.

As reações adversas provenientes da AMO e da BMO, embora raras, são reconhecidas, e algumas originam quadros clínicos graves, sendo que as mais relevantes descritas na literatura são a ocorrência de hemorragia, hematoma e infeção. Embora ainda se encontrem poucas referências relativamente à avaliação da dor, provavelmente por não ser considerada uma reação adversa, mas naturalmente decorrente do próprio exame, foi considerado importante estudar a sua incidência durante e após o exame.

Este trabalho tem como objetivos avaliar o tipo e a incidência de reações adversas, identificar fatores de risco e avaliar a forma como decorreu o exame, de modo a permitir detetar eventuais problemas e a sua consequente correção para o futuro.

Foram aplicados questionários pela equipa de médicos do Serviço de Hematologia e do Laboratório de Hematologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO) aos doentes submetidos a AMO e BMO, durante o ano de 2010, de modo a identificar ocorrências relacionadas com estes exames. Durante este ano, 257 doentes foram submetidos a estes exames. Destes, 256 realizaram AMO e BMO, existindo 1 doente que apenas realizou BMO.

Após uma análise exploratória dos dados e uma análise univariada, verificou-se que a idade, o género e o nível de plaquetas dos doentes poderiam estar relacionados com as reações adversas provenientes do exame da MO. Como tal, foram construídos modelos de regressão logística para estudar esta relação. Os resultados obtidos através da regressão logística sugerem que a idade e o género estão fortemente relacionados com a dor e que a idade está relacionada com as reações

adversas decorrentes do exame da MO.

De uma maneira geral, os doentes encontram-se satisfeitos com a forma como decorreu o exame da MO, embora seja necessário ter em conta os resultados obtidos através deste trabalho para que sejam implementadas medidas de forma a prevenir eventuais morbilidades no futuro.

Palavras-chaves: aspiração da medula óssea, biópsia da medula óssea, reações adversas, fatores de risco, regressão logística

Abstract

The study of bone marrow (BM) is essential in the evaluation of hematologic and non-hematologic diseases, usually consisting of two exams, the bone marrow aspirate and biopsy. These two exams are complementary, and provide a full evaluation of the BM, but not all cases have indications to do both.

Adverse reactions from bone marrow aspirate and biopsy, although rare, are well recognized, and some originate severe clinical conditions. The most relevant described in literature are the occurrence of hemorrhage, hematoma and infection. Although there is few relevant reference in the literature regarding the assessment of pain, probably because it is not considered an adverse reaction *per se*, but naturally a consequence of the exam itself, it was considered important to study its impact during and after the exam.

This thesis aims at evaluating the type and incidence of adverse reactions, identify risk factors and evaluate the way the examination occurred in order to detect any problems and allow its subsequent correction in the future.

Surveys were administered by doctors of the Service of Hematology and of the Hematology Laboratory of West Lisbon Hospital Centre to the patients that were submitted to the bone marrow aspirate and biopsy during the year 2010, in order to identify and evaluate adverse reactions related to these exams. During this year, 257 patients were submitted to these exams. Of these, 256 underwent both bone marrow aspirate and biopsy and one patient did only the bone marrow biopsy.

After an exploratory data analysis and univariate analysis, it was found that age, gender and platelets of patients could be related to adverse reactions from the examination of the BM. As such, logistic regression models were constructed to study this relationship. The results obtained using logistic regression suggests that age and gender are strongly related with pain after the exam, and that age is related with the adverse reactions arising from the examination of the BM.

In general, patients were satisfied how the examination of BM proceeded, although it is importante to take into account the results obtained with this work to implement measures in order to prevent any future morbidities.

Keywords: bone marrow aspirate, bone marrow biopsy, adverse reactions, risk factors, logistic regression

Siglas e Acrónimos

| | |
|------|---|
| MO | medula óssea |
| AMO | aspiração da medula óssea |
| BMO | biópsia da medula óssea |
| CHLO | Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental |
| ICSH | International Council for Standardization in Hematology |
| BSH | British Society of Haematology |
| IMC | Índice de Massa Corporal |

Índice

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Estado da Arte | 1 |
| 1.1 | Motivação e objetivos do estudo | 1 |
| 1.2 | Estrutura da tese | 2 |
| 1.3 | Aspiração e biópsia da medula óssea | 3 |
| 1.3.1 | Indicações e contraindicações | 4 |
| 1.3.2 | Procedimento | 5 |
| 1.3.3 | Cuidados pós-procedimento | 10 |
| 1.4 | Reações adversas e fatores de risco associados ao exame da MO . . | 11 |
| 2 | Metodologia | 13 |
| 2.1 | Seleção da amostra, tipo de estudo e obtenção dos dados | 13 |
| 2.2 | Os questionários | 15 |
| 2.3 | Análise dos dados obtidos | 20 |
| 2.4 | Modelos lineares generalizados - regressão logística | 21 |
| 2.4.1 | Introdução | 21 |
| 2.4.2 | Definição dos modelos lineares generalizados | 22 |
| 2.4.3 | Família exponencial | 25 |
| 2.4.4 | Modelos de regressão logística múltipla | 26 |
| 2.4.5 | Estimação dos parâmetros | 29 |
| 2.4.6 | Seleção e validação de modelos | 32 |
| 2.4.7 | Interpretação do modelo | 35 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | Resultados | 37 |
| 3.1 | Análise exploratória dos dados | 37 |
| 3.2 | Descrição das reações adversas e da dor | 42 |
| 3.3 | Avaliação do decorrer do exame e satisfação dos doentes | 45 |
| 3.4 | Modelos de regressão logística | 48 |
| 4 | Discussão | 55 |
| 5 | Conclusões | 59 |
| 5.1 | Outros trabalhos realizados | 60 |
| 5.2 | Limitações | 61 |
| 5.3 | Considerações Finais | 61 |
| | Referências Bibliográficas | 63 |
| A | Questionários e Recomendações | 65 |
| B | Código R | 71 |
| C | Tabelas de Codificação | 79 |

Lista de Tabelas

| | | |
|-----|--|----|
| 2.1 | Resumo das variáveis relevantes do questionário A - Parte 1 | 16 |
| 2.2 | Resumo das variáveis relevantes do questionário A - Parte 2 | 17 |
| 2.3 | Resumo das variáveis relevantes do questionário B - Parte 1 | 18 |
| 2.4 | Resumo das variáveis relevantes do questionário B - Parte 2 | 19 |
| 2.5 | Resumo das variáveis novas incluídas no estudo | 20 |
| 3.1 | Possíveis fatores de risco associados aos doentes com reações adversas | 45 |
| 3.2 | Covariáveis consideradas na construção dos modelos de regressão logística | 48 |
| 3.3 | Avaliação da multicolinearidade - Modelo 1 | 49 |
| 3.4 | Modelo final para a presença ou ausência de reações adversas . . . | 50 |
| 3.5 | Avaliação da multicolinearidade - Modelo 2 | 51 |
| 3.6 | Modelo final para a dor | 52 |
| C.1 | Tabela de codificação da variável Diagnóstico | 79 |
| C.2 | Tabela de codificação da variável Terapêutica | 80 |

Lista de Figuras

| | | |
|------|---|----|
| 1.1 | Crista ilíaca posterior e medula óssea | 8 |
| 1.2 | Anestesia subcutânea | 8 |
| 1.3 | Anestesia do periósteo | 8 |
| 1.4 | Remoção do estilete | 9 |
| 1.5 | Aspiração de MO | 9 |
| 1.6 | Agulha de AMO | 9 |
| 1.7 | Execução de esfregaços de MO | 9 |
| 1.8 | Agulha de BMO | 10 |
| | | |
| 3.1 | Distribuição do género | 37 |
| 3.2 | Distribuição da idade | 37 |
| 3.3 | Distribuição da idade por género | 38 |
| 3.4 | Distribuição do IMC | 39 |
| 3.5 | Distribuição do IMC por género | 39 |
| 3.6 | Distribuição do n.º de plaquetas | 40 |
| 3.7 | Distribuição do n.º de plaquetas por género | 40 |
| 3.8 | Distribuição de doentes com terapêutica com anticoagulantes . . . | 41 |
| 3.9 | Diagnóstico dos doentes | 41 |
| 3.10 | Doentes com Dor | 42 |
| 3.11 | Doentes com Hemorragia | 42 |
| 3.12 | Doentes com Hematoma | 42 |
| 3.13 | Doentes com Infecção | 42 |
| 3.14 | Reações Adversas | 43 |

Lista de Figuras

| | | |
|------|---|----|
| 3.15 | Reações Adversas por género | 44 |
| 3.16 | Distribuição das Reações Adversas por idade | 44 |
| 3.17 | Questões 1 e 2 | 46 |
| 3.18 | Questão 3 | 46 |
| 3.19 | Questão 4 | 46 |
| 3.20 | Questão 5 | 46 |
| 3.21 | N.º de realizações de AMO | 47 |
| 3.22 | N.º de realizações de BMO | 47 |
| 3.23 | Posição de realização do exame | 47 |
| 3.24 | Resíduos - Modelo 1 | 51 |
| 3.25 | <i>leverage</i> - Modelo 1 | 51 |
| 3.26 | Distância de Cooks - Modelo 1 | 51 |
| 3.27 | Resíduos - Modelo 2 | 53 |
| 3.28 | <i>leverage</i> - Modelo 2 | 53 |
| 3.29 | Distância de Cooks - Modelo 2 | 53 |
| 3.30 | Linearidade - Modelo 2 | 53 |
| A.1 | Questionário A - página 1 | 66 |
| A.2 | Questionário A - página 2 | 67 |
| A.3 | Questionário B - página 1 | 68 |
| A.4 | Questionário B - página 2 | 69 |
| A.5 | Recomendações após o exame da MO | 70 |

Capítulo 1

Estado da Arte

1.1 Motivação e objetivos do estudo

O exame da medula óssea (MO) é fundamental para o diagnóstico e estadiamento de doenças hematológicas, bem como para a avaliação da celularidade global da MO. O facto desta ser de fácil acesso leva a que a aspiração, a biópsia e a cultura da MO possam também desempenhar um papel importante na avaliação de doentes com febre de origem indeterminada e no diagnóstico de várias doenças de armazenamento e infiltrativas [5].

Para um exame completo da MO devem realizar-se dois exames, a aspiração da medula óssea (AMO) e a biópsia da medula óssea (BMO)), que, neste caso, são efetuados por médicos do Serviço de Hematologia e do Laboratório de Hematologia. A aspiração e a biópsia da medula óssea podem ser obtidos com risco e desconforto mínimos e são de rápido e fácil processamento. A medula óssea deve ser examinada quando a história clínica do doente, a contagem das células sanguíneas, a observação ao microscópio do esfregaço do sangue periférico ou os resultados de testes laboratoriais, sugerem a possibilidade de uma doença hematológica primária ou secundária. Estes exames vão ser essenciais para que a análise morfológica ou outros estudos especiais da medula, nomeadamente imunofenotipagem celular ou citogenética molecular, auxiliem no diagnóstico do paciente.

As reações adversas provenientes da AMO e da BMO, embora raras, são reconhecidas, e algumas originam quadros clínicos graves [9]. As mais relevantes descritas na literatura são a ocorrência de hemorragia, hematoma, infecção [3]. São também conhecidos raros casos de morte por hemorragia e casos de incapacidade motora transitória por compressão nervosa. Embora não se encontre referência relevante na bibliografia relativamente à avaliação da dor, provavelmente por não ser considerada uma reação adversa, mas naturalmente decorrente do próprio exame, foi também considerado importante estudar a sua incidência.

Com este trabalho pretende-se avaliar o tipo e a incidência das reações adversas, identificar fatores de risco e avaliar a forma como decorreu o exame, de modo a permitir detetar eventuais problemas e a sua consequente correção para o futuro. Para tal, foram realizados questionários pelo Serviço de Hematologia e pelo Laboratório de Hematologia do CHLO aos doentes submetidos a AMO e BMO, no ano de 2010, de modo a identificar problemas relacionados com os exames efetuados.

1.2 Estrutura da tese

Seguidamente apresenta-se um breve resumo da forma como este trabalho se encontra estruturado: o primeiro capítulo dedica-se a uma introdução do trabalho, contendo a motivação e os objetivos principais, uma revisão da literatura relativamente ao exame da MO, da AMO e da BMO, de modo a ajudar na interpretação dos resultados, e também uma revisão da bibliografia consultada; no segundo capítulo apresenta-se os métodos, as variáveis, os procedimentos, as técnicas utilizadas no estudo e a descrição do modelo de regressão logística; no terceiro capítulo são apresentados os resultados, descrevendo a amostra em estudo relativamente às variáveis de interesse para este trabalho e utiliza-se o modelo de regressão logística no estudo da relação entre as reações adversas/dor e possíveis fatores de risco; no quarto capítulo é apresentada a discussão dos resultados; e o quinto e último capítulo é dedicado às conclusões e outras breves considerações. No fim, apresentam-se a bibliografia e os anexos.

1.3 Aspiração e biópsia da medula óssea

Os métodos para a preparação, processamento e diagnóstico da AMO e da BMO podem variar consideravelmente. Estas diferenças podem resultar em inconsistências no diagnóstico de doenças ou na sua classificação, podendo afetar o tratamento e os resultados clínicos. Reconhecendo a necessidade de padronização nesta área foi criado um grupo internacional de trabalho para a Padronização de Espécimes e Relatórios da Medula Óssea pelo *International Council for Standardization in Hematology* (ICSH), de modo a que exista um conjunto de orientações baseadas nas melhores práticas selecionadas. As diretrizes foram discutidas na Assembleia Geral da ICSH e revistas por especialistas internacionais com vista a encontrar um consenso [7].

A medula óssea é um tecido encontrado no interior dos ossos formada principalmente por células sanguíneas imaturas e células adiposas, tendo portanto, um aspeto gelatinoso. Tem como função a produção de células sanguíneas, nomeadamente glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, sendo designada, um órgão hematopoiético¹.

Aspiração e biópsia da medula óssea são procedimentos utilizados para recolher e examinar a medula óssea. Estes exames são utilizados pelos médicos para diagnosticar e monitorizar alterações do sangue e doenças da medula óssea. Os dois procedimentos são complementares na avaliação da MO, ambos têm vantagens e limitações. É recomendado, por rotina, a realização simultânea dos dois. Em algumas situações, a aspiração da medula óssea é suficiente. Para interpretar as amostras de MO é necessário conhecer a estrutura do osso. Os ossos são formados pela cortical, camada sólida de osso compacto que dá ao osso a sua força, e pela medula, no interior, constituída por uma rede de trabéculas ósseas em cujos interstícios se encontra a MO. Na AMO obtém-se MO do interior dos interstícios, amostra fluída; na BMO obtém-se um fragmento sólido que inclui as trabéculas ósseas e os interstícios com MO, mantendo a arquitetura óssea.

A celularidade da MO, percentagem do espaço medular ocupado por células he-

¹Órgãos onde se formam as células sanguíneas.

matopoiéticas é de, aproximadamente, 100% no nascimento (medula vermelha) e diminui com o tempo, em paralelo com uma redução associada à idade da atividade hematopoiética. Como tal, a celularidade da MO num adulto saudável é de, aproximadamente, 50%, sendo o restante da medula composto por tecido adiposo (medula amarela) [16].

O exame da MO deve ser realizado por médicos especialmente treinados que estão cientes das indicações, contraindicações e riscos do procedimento, seguindo um procedimento operacional padrão. O operador deverá ter feito uma avaliação adequada dos aspetos clínicos e hematológicos do doente para garantir que existem indicações apropriadas e que todos os testes relevantes são executados [1].

1.3.1 Indicações e contraindicações

O exame da MO é um exame invasivo e o seu procedimento pode trazer alguns riscos para o paciente, por isso, deve ser realizado apenas quando existe indicação clínica clara. A história clínica e os resultados de testes laboratoriais relevantes, incluindo a contagem dos elementos figurados do sangue e o exame morfológico do esfregaço de sangue periférico, devem ser conhecidos antes do exame da MO ser realizado. As indicações, resumidas, para o exame da MO são apresentadas a seguir [7]:

- Investigação de Anemia inexplicada, índices de glóbulos vermelhos anormais, citopenia ou citose;
- Investigação de morfologia de sangue periférico anormal sugestiva de patologia da MO;
- Diagnóstico, estadiamento e seguimento de doenças hematológicas malignas (Leucemia aguda e crónica, Síndrome Mielodisplásica, doenças Mieloproliferativas crónicas, Linfomas, Mieloma Múltiplo, Amiloidose e Mastocitose);
- Investigação de suspeita de metástases na MO;
- Lesões ósseas no exame radiológico de etiologia desconhecida;

1.3. Aspiração e biópsia da medula óssea

- Organomegalias ou presença de massas inacessíveis a biópsia;
- Cultura microbiológica para investigações de febre de origem desconhecida ou infecções específicas (Tuberculose miliar, Leishmaniose e Malária);
- Avaliação das reservas de ferro;
- Investigação de doenças de armazenamento (lípidos/glicogénio);
- Exclusão de doença hematológica em potenciais dadores alogénicos de células hematopoiéticas.

As contraindicações absolutas para a realização da BMO são a presença de hemofilia, coagulopatia intravascular disseminada grave ou outros distúrbios hemorrágicos graves relacionados [16]. Existem ainda algumas contraindicações relativas que estão relacionadas com a condição geral em que o paciente se encontra aquando a realização do exame da MO. A Trombocitopenia, independentemente da gravidade, e coagulopatias não são contraindicações para o procedimento. O esterno não é recomendado para a realização da BMO [9]. No entanto, dependendo das circunstâncias, a transfusão de plaquetas para assegurar um número de plaquetas superior a $20 \times 10^9/L$ pode ser garantida antes do procedimento, embora esta prática varie entre os clínicos.

Para a escolha do local de realização do exame da MO, a idade dos pacientes é tida em consideração. O local recomendado para a realização da AMO e da BMO é a crista ilíaca posterior (Figura 1.1), nos adultos e nas crianças. Outros locais recomendados para realização da AMO e BMO são a crista ilíaca anterior, nos adultos, o esterno (apenas AMO) e a tíbia (em bebés).

1.3.2 Procedimento

Nesta secção vão ser apresentados os procedimentos e material [13] necessários para a realização do exame da MO completo, através de tópicos. No entanto, existem alguns pontos considerados relevantes [1] que vão ser explicados em primeiro lugar.

Segurança do paciente e do médico

O exame da MO constitui um procedimento potencialmente perigoso. Como tal, todos os médicos devem ser treinados e os procedimentos que realizam devem ser supervisionados até ser garantida a sua competência. Durante a realização deste exame existe o apoio de enfermeiros especializados.

O paciente deve ser questionado, antes da realização do exame, relativamente a terapêuticas que esteja a fazer, alergias ao látex, a anestésias ou a quaisquer anti-sépticos ou sedativos que podem ser utilizados durante o exame. A utilização de luvas é obrigatória e protege tanto o doente como o próprio médico. As agulhas utilizadas no exame devem ser descartáveis para eliminar o risco de transmissão de infeção e evita a necessidade de limpeza e esterilização de agulhas não descartáveis, cuja manipulação pode ser perigosa para o pessoal interveniente neste processo.

Conforto e consentimento informado do paciente

Antes da realização do exame, uma explicação adequada do processo é essencial para que o doente ganhe confiança. Em pacientes muito ansiosos deve evitar-se a utilização do esterno para realização do exame. A utilização de anestesia local é muito importante para minimizar a dor sentida durante o exame e deve-se sempre deixar a anestesia fazer efeito antes de iniciar o procedimento. O paciente deve também ser alertado sobre a possibilidade de dor durante a sucção das amostras de medula, e se esta dor for muito forte deve fazer-se uma sucção mais lenta. No caso de o paciente ser uma criança, na maioria dos casos é preferível administrar anestesia geral para a realização deste exame.

O exame da MO é um exame que necessita de um consentimento assinado para a sua realização, embora a maioria dos hospitais considere que um consentimento oral após uma explicação adequada é suficiente para a sua realização, pois admite que um consentimento escrito pode apenas aumentar a ansiedade do paciente.

1.3. Aspiração e biópsia da medula óssea

Material

1. Luvas esterilizadas;
2. Campo esterilizado;
3. Compressas esterilizadas “4x4”;
4. Antisséptico – solução iodopovidona;
5. Agulhas descartáveis de AMO (16ga) e de BMO (8ga ou 11ga);
6. Agulhas;
7. Bisturi;
8. Seringas, 1 de 10ml e 2 de 20ml;
9. Lidocaína a 2%;
10. Lâminas de vidro (10);
11. Frasco com solução de Bouin e ácido acético;
12. Penso compressivo.

Procedimento

1. Obter o pedido do médico e o consentimento informado do doente para a aspiração/biópsia da medula óssea e explicar o exame ao doente e a sua importância;
2. Colocar o paciente na posição pretendida para a realização do exame. Um paciente, que realiza o exame na crista ilíaca superior, deve ser colocado em decúbito lateral com os joelhos dobrados na direção do peito ou em decúbito ventral;
3. Palpar a crista ilíaca e escolher o sítio exato de realização do exame;

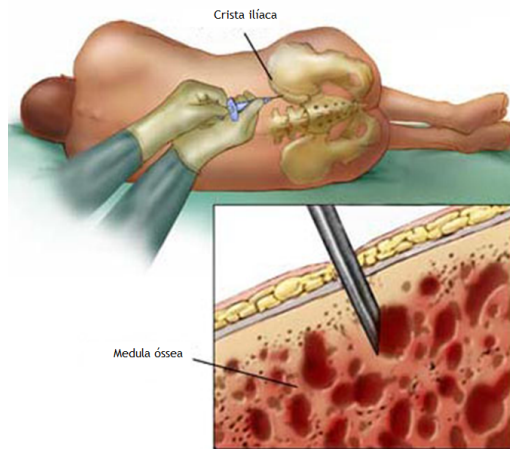


Figura 1.1: Crista ilíaca posterior e medula óssea

4. Limpar a pele com solução anti-séptica;
5. Anestesiatar a pele, tecido subcutâneo (Figura 1.2) e periósteo²(Figura 1.3) e esperar cerca de 2 minutos para a anestesia fazer efeito;

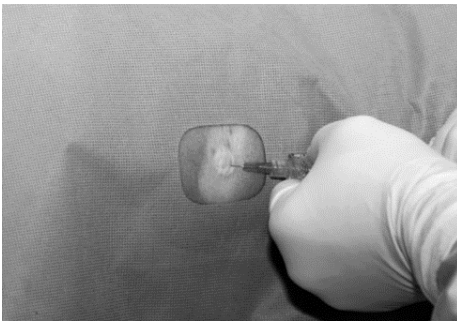


Figura 1.2: Anestesia subcutânea

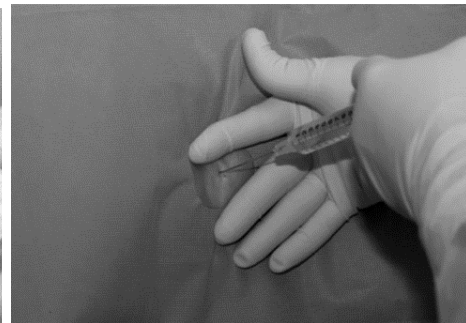


Figura 1.3: Anestesia do periósteo

6. Fazer um pequeno corte no local do exame com bisturi;
7. Introduzir a agulha de AMO e fazer movimentos de rotação para, cuidadosamente atravessar a cortical e entrar na zona medular;
8. Remover o estilete (Figura 1.4) e aspirar 0.2 a 0.5 ml de MO (Figura 1.5), utilizando uma seringa de 20 ml e avisar o paciente que esta manobra é

²Membrana de tecido que protege o osso.

1.3. Aspiração e biópsia da medula óssea

acompanhada de dor à sucção;



Figura 1.4: Remoção do estilete

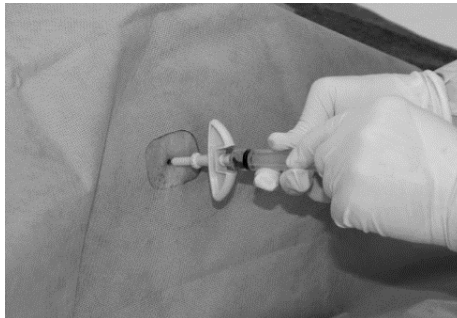


Figura 1.5: Aspiração de MO



Figura 1.6: Agulha de AMO

9. Colocar a amostra de MO numa placa de Petri ou num tubo com anticoagulante, consoante o momento escolhido para a realização dos esfregaços;

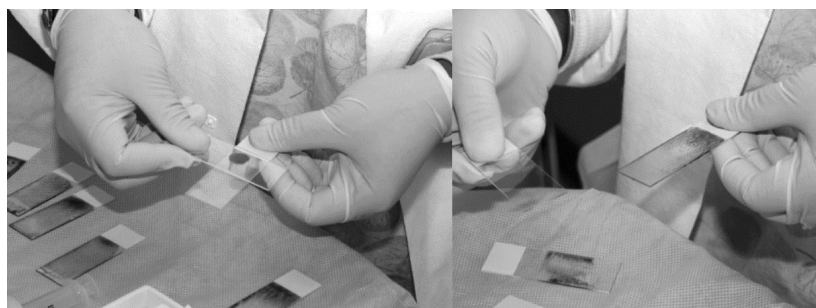


Figura 1.7: Execução de esfregaços de MO

10. Introduzir a agulha de BMO (Figura 1.8) na mesma incisão, mas num ângulo diferente. Retirar o estilete e avançar a agulha cerca de 2 a 3 cm no interior da medula. Inserir a cânula de extração do fragmento ósseo, girar a agulha no sentido horário e anti-horário cerca de 3 vezes e retirar a agulha com ligeiros movimentos de rotação;

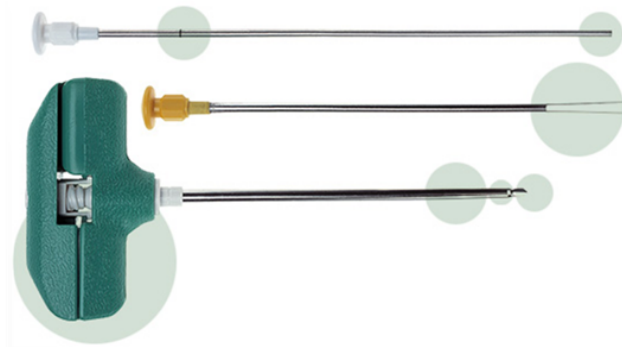


Figura 1.8: Agulha de BMO

11. Colocar o fragmento ósseo dentro do copo contendo solução de Bouin e ácido acético;
12. Fazer compressão local e efetuar um penso compressivo;
13. Verificar rotulagem de todas as amostras, preencher o formulário das ocorrências do exame da MO e dar recomendações ao doente após o procedimento.

1.3.3 Cuidados pós-procedimento

Após a realização da AMO e da BMO, o local do exame deve ser limpo e desinfetado, e aplicada compressão durante um breve período para evitar hemorragia ou hematoma. As agulhas devem ser colocadas nos recipientes apropriados e coloca-se um penso compressivo no local do procedimento. O médico operador deve preencher a ficha do doente, fazendo uma descrição escrita do processo que foi realizado durante o exame da MO. Quando o exame acaba os doentes devem seguir algumas indicações gerais, devem permanecer em decúbito dorsal de modo a que o seu peso seja aplicado sobre o sítio do procedimento durante 30 minutos [10], e é aconselhado a não sair do hospital a conduzir ou a pé, como também a

fazer qualquer tipo de esforço físico nas 24h seguintes à realização do exame. Por fim, o doente deve também estar atento ao penso, averiguando se tem sangramento, deve retirar o penso ao fim de 24h após a realização do exame e proceder à desinfecção do local. É também autorizado a tomar analgésicos caso o desconforto sentido seja muito doloroso ou se tiver alguma anomalia (comichão, inchaço, vermelhidão, hemorragia, etc.) deve dirigir-se ao hospital ou Centro de Saúde [13]. Assim, no fim do exame os doentes recebem uma folha com as indicações a ter após o procedimento (Anexo A.5).

1.4 Reações adversas e fatores de risco associados ao exame da MO

O principal objetivo desta tese é encontrar fatores de risco associados às reações adversas resultantes do exame da MO. Como tal, foi feita uma pesquisa exaustiva no âmbito desta temática. Estudos sobre esta temática têm sido efetuados por parte da *British Society of Haematology* (BSH) e tomaram proporções mais elevadas desde que foi do conhecimento público o acontecimento de um caso fatal derivado diretamente do exame da MO. Este caso foi reportado no ano de 2001, ano em que um doente após efetuar o exame da MO teve hemorragia retroperitoneal e faleceu. Após o conhecimento deste caso, a BSH tem efetuado anualmente questionários de modo a ter mais documentação sobre a prevalência de reações adversas ao exame da MO [3].

Apesar de ainda existir pouca documentação sobre este tema, através dos estudos efetuados pela BSH é possível ter uma ideia sobre quais as reações mais sentidas pelos doentes que efetuam o exame da MO. As reações adversas decorrentes deste exame são consideradas como sendo raras, com prevalências descritas entre 0.05% e 0.08%. No entanto, devido ao seu grande potencial de gravidade, são tidas em grande consideração e têm tomado cada vez maior relevância entre a sociedade médica. A documentação das reações adversas resultantes deste procedimento tem grande importância pois permite dar um maior conhecimento à sociedade médica, sendo um passo importante para a sua prevenção .

É importante referir que a bibliografia consultada trata-se de uma bibliografia que tem constantes atualizações, sendo a mais recente proveniente do ano de 2013 e a mais antiga do ano de 2001. Nos artigos consultados foram referidas diversas reações no entanto, a ocorrência de hemorragia foi a reação sentida em maior proporção e a mais citada entre os doentes que efetuaram este exame. Em diversos artigos consultados, esta reação foi considerada como sendo a mais sentida e a que apresentou maior gravidade para os doentes [2, 3, 4, 7].

Para além desta, foram ainda encontradas outras reações, nomeadamente, a ocorrência de infeção, fratura no local onde o exame foi efetuado, acidentes relacionados com as agulhas do exame e dor persistente, entre outras. Relativamente à dor, é de notar que esta tem levantado algum interesse por parte de especialistas. Apesar disto, existe ainda pouca documentação sobre a mesma. No entanto, foram encontrados três artigos que focam esta reação associada ao exame da MO [8, 12, 15].

Para o esclarecimento da causa das reações provenientes do exame, tem existido uma procura sobre os possíveis fatores de risco que possam estar associados. A descrição dos fatores de risco associados às reações adversas é, nos artigos consultados, meramente feita através das características apresentadas pelos doentes com reações. Estas características são, na grande maioria, relativas ao diagnóstico que o doente apresenta. Apesar de ser uma descrição, esta revela o conhecimento de especialistas na área, o que tem grande importância. Assim, entre os fatores de risco encontrados, destacam-se a trombocitopenia, doença mieloproliferativa, síndrome mielodisplásica, leucemia crónica, anemia, problemas de anticoagulação, terapêutica com varfine e a obesidade.

Capítulo 2

Metodologia

2.1 Seleção da amostra, tipo de estudo e obtenção dos dados

Foi efetuado um estudo retrospectivo por parte da equipa do Laboratório de Hematologia e do Serviço de Hematologia do Hospital São Francisco Xavier do CHLO, no ano de 2010. Após aprovação do estudo pelo conselho de administração e da comissão de ética, os dados foram obtidos através da aplicação de dois questionários a todos os doentes internados e aos que se deslocaram ao hospital para a realização do exame da MO, nesse ano.

O doente, após realizar o exame recebia dois questionários:

- a) Questionário A (Parte 2), que respondia ainda no hospital logo após o exame, com questões relativas à forma como decorreu o exame (Anexo A.2);
- b) Questionário B (dentro de um envelope com a morada do hospital e porte pago), que responde em casa, uma a duas semanas depois, com questões relacionadas com os fatores de risco associados com o exame (Anexos A.3, A.4).

O médico preenche ainda um formulário (Parte 1 do questionário A) com os dados pessoais e clínicos do doente e a forma como decorreu o exame (Anexo A.1).

Estabeleceram-se, posteriormente, os seguintes critérios de inclusão para a realização deste trabalho:

- Ter efetuado o exame da AMO, BMO ou ambos;
- Ter respondido, pelo menos, a um dos questionários.

A informação recolhida nos questionários inclui:

- Dados demográficos (género, idade e grau de instrução);
- Reações adversas ao exame da MO:
 - Hemorragia;
 - Hematoma;
 - Infecção;
 - Dor;
- Fatores de risco associados às reações adversas ao exame da MO:
 - Anticoagulantes;
 - Diagnóstico;
 - IMC - obesidade;
 - Plaquetas;
 - Cumprimento das recomendações após o exame;
- Maneira como decorreu o exame.

De acordo com isto, a amostra final é constituída por 257 doentes, dos quais 203 (78.99%) responderam a ambos os questionários, 48 (18.68%) responderam apenas ao questionário A e 6 (2.33%) responderam apenas ao questionário B.

Note-se que, alguns dos doentes responderam apenas parcialmente aos questionários e, por isso, em algumas questões não há informação. Assim, foram eliminados doentes sem resposta em itens importantes para a análise estatística a efetuar. Para remediar este problema foi decidido eliminar os doentes dos quais se tem respostas em branco, tendo em conta a análise estatística efetuada e os

itens dos quais necessitamos de ter resposta para a realizar.

É de salientar que a eliminação destes dados é um processo consciente de que existem outras formas, por vezes mais corretas de remediar o problema das respostas em branco. No entanto, neste trabalho não foi considerado relevante a aplicação destas técnicas, tendo em conta o tipo de dados a tratar e os objetivos do estudo.

2.2 Os questionários

Numa investigação onde se aplicam questionários é importante ter em atenção o tipo de perguntas do questionário, o tipo de respostas associadas e a escala de medida dessas respostas, uma vez que as variáveis que vão ser tratadas são, maioritariamente, construídas através dos questionários.

Como referido anteriormente, para a realização deste trabalho foram aplicados 2 questionários. Estes questionários foram construídos pela equipa de médicos do Laboratório e do Serviço de Hematologia, no ano de 2010 e são apresentados em anexo. Posteriormente, quem aplicou os questionários verificou que seria relevante a ajuda de um estatístico para analisar os dados obtidos.

Em contacto com a equipa de médicos referida anteriormente foi esclarecido o objetivo da aplicação dos questionários e foi fornecida uma base de dados inicial, em Excel, que contemplava as respostas aos questionários. Esta base de dados teve de sofrer alterações para a realização do estudo e para a sua passagem para o SPSS. Nesta secção são apresentadas, sucintamente, as alterações efetuadas e uma breve análise dos questionários quanto ao seu formato, tipo de perguntas e respostas utilizadas.

O questionário A - avaliação da forma como decorreu o exame - encontra-se dividido em duas partes, uma na primeira página e a segunda na segunda página do questionário. Na primeira parte deste questionário tem-se acesso a informações relativas a dados socio-demográficos e clínicos. Parte desta informação foi utili-

zada na base de dados final, uma vez que é informação muito útil para o estudo. As variáveis relevantes para o estudo criadas através desta informação e as alterações efetuadas encontram-se na tabela 2.1.

| Questão | Variável | Categorias | Codificação |
|-------------------|--------------------|--------------------------|-------------|
| Idade | IDADE | - | - |
| Sexo | GENERO | Masculino | 0 |
| | | Feminino | 1 |
| Grau de instrução | GRAU_INSTRUCAO | Sem escolaridade | 1 |
| | | 1º Ciclo | 2 |
| | | Escolaridade obrigatória | 3 |
| | | Ensino superior | 4 |
| Peso | PESO | - | - |
| Altura | ALTURA | - | - |
| Estado do doente | ESTADO_DOENTE | Ambulatório | 0 |
| | | Internado | 1 |
| Diagnóstico | DIAGNOSTICO | Tabela C.1 | 1 - 12 |
| Terapêutica | TERAPEUTICA | Tabela C.2 | 1 - 14 |
| Plaquetas | PLAQUETAS | - | - |
| Discrasia | DISCRASIA | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| Posição | POSICAO | Decúbito lateral | 1 |
| | | Decúbito ventral | 2 |
| Ocorrências | AMO | - | 1,2 |
| Ocorrências | BMO | - | 1,2 |
| Ocorrências | HEMORRAGIA_DURANTE | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| Ocorrências | Anticoagulantes | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |

Tabela 2.1: Resumo das variáveis relevantes do questionário A - Parte 1

A segunda parte deste questionário é constituída por 6 questões de resposta fechada em que as escalas utilizadas nas respostas são nominais ou ordinais. A grande diferença entre uma escala nominal e uma escala ordinal encontra-se na possibilidade de ordenação das categorias na escala ordinal. Esta parte contempla ainda uma pergunta de resposta aberta, essencial para a avaliação de um dos objetivos deste trabalho, pois fornece uma perspetiva mais pormenorizada da satisfação do utente. Mais uma vez, é apresentada uma Tabela resumo para a criação das variáveis relativas a esta parte do questionário (Tabela 2.2).

2.2. Os questionários

| Questão | Variável | Categorias | Codificação |
|---------|----------|--------------------|-------------|
| 1 | QA_P1 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 2 | QA_P2 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 3 | QA_P3 | Nenhumas | 1 |
| | | Poucas | 2 |
| | | Algumas | 3 |
| | | Muitas | 4 |
| 4 | QA_P4 | Muito mais fácil | 1 |
| | | Mais fácil | 2 |
| | | Fácil | 3 |
| | | Difícil | 4 |
| | | Mais difícil | 5 |
| | | Muito mais difícil | 6 |
| 5 | QA_P5 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 6 | QA_P6 | Sim, de certeza | 1 |
| | | Provavelmente sim | 2 |
| | | Provavelmente não | 3 |
| | | Não, de certeza | 4 |

Tabela 2.2: Resumo das variáveis relevantes do questionário A - Parte 2

Relativamente ao questionário B, este contém 5 perguntas de resposta múltipla e 3 perguntas de resposta fechada. As perguntas de resposta múltipla foram divididas em mais do que uma variável para possibilitar a análise estatística pretendida. As alterações efetuadas encontram-se sumariadas nas Tabelas 2.3 e 2.4.

| Questão | Variável | Categorias | Codificação |
|---------|-------------|--------------------|-------------|
| 1 | QB.P1 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 1 | QB.P1_SIM | Cadeira de rodas | 1 |
| | | Colo/própria cama | 2 |
| | | Maca | 3 |
| | | Próprio pé | 4 |
| | | Desconhecido | 5 |
| 1 | QB.P1_NAO | A conduzir | 1 |
| | | A pé | 2 |
| | | Ambulância | 3 |
| | | Boleia | 4 |
| | | Transporte público | 5 |
| | | Desconhecido | 6 |
| 2 | QB.P2 | Nenhuma | 1 |
| | | Pouca | 2 |
| | | Alguma | 3 |
| | | Muita | 4 |
| 3 | QB.P3 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 3 | QB.P3_SIM.A | Central/opiíode | 1 |
| | | Não central/AINE | 2 |
| | | Tomou mas não sabe | 3 |
| | | Não tomou | 4 |
| | | Desconhecido | 5 |
| 3 | QB.P3_SIM.B | < 2 | 1 |
| | | [2,12[| 2 |
| | | [12,24[| 3 |
| | | [24,48[| 4 |
| | | ≥ 48 | 5 |

Tabela 2.3: Resumo das variáveis relevantes do questionário B - Parte 1

Para além destas variáveis, houve necessidade de se criarem outras variáveis para facilitar a interpretação e a análise estatística. A criação de novas variáveis, na maior parte dos casos, foi devido à subjetividade das mesmas (variável que mede a dor sentida pelos doentes relativamente ao exame) ou ao facto de existirem muitas categorias. Foi ainda criada a variável IMC, sendo considerada relevante por parte da equipa médica e pela literatura consultada.

A fórmula utilizada para a criação do IMC foi a seguinte:

$$IMC = \frac{peso(kg)}{altura^2(m)}$$

| Questão | Variável | Categorias | Codificação |
|---------|-------------|------------|-------------|
| 4 | QB_P4 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 4 | QB_P4_SIM_A | < 2 | 1 |
| | | [2,12[| 2 |
| | | [12,24[| 3 |
| | | [24,48[| 4 |
| | | ≥ 48 | 5 |
| 4 | QB_P4_SIM_B | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 5 | QB_P5 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 5 | QB_P5_SIM_A | < 2 | 1 |
| | | [2,12[| 2 |
| | | [12,24[| 3 |
| | | [24,48[| 4 |
| | | ≥ 48 | 5 |
| 5 | QB_P5_SIM_B | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 6 | QB_P6 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 6 | QB_P6_SIM_A | < 2 | 1 |
| | | [2,12[| 2 |
| | | [12,24[| 3 |
| | | [24,48[| 4 |
| | | ≥ 48 | 5 |
| 6 | QB_P6_SIM_B | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 7 | QB_P7 | < 24h | 1 |
| | | 24h | 2 |
| | | > 24h | 3 |
| 8 | QB_P8_1 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |
| 8 | QB_P8_2 | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |

Tabela 2.4: Resumo das variáveis relevantes do questionário B - Parte 2

Seguidamente, apresenta-se a Tabela 2.5 relativa às novas variáveis que foram criadas.

| Variável Antiga | Variável Nova | Categorias | Codificação |
|-----------------|---------------|------------|-------------|
| QA_P3 | QA_P3_NOVA | Sim | 1 |
| | | Não | 2 |
| QA_P4 | QA_P4_NOVA | Fácil | 1 |
| | | Difícil | 2 |
| QB_P2 | QB_P2_NOVA | Não | 0 |
| | | Sim | 1 |

Tabela 2.5: Resumo das variáveis novas incluídas no estudo

Para a aplicação dos modelos de regressão logística foram ainda criadas novas variáveis - “Reações Adversas” e “Cumpre”. A variável “Reações Adversas” contempla todas as reações adversas consideradas neste trabalho (hematoma, hemorragia e infeção) e indica-nos se o doente apresentou ou não qualquer uma das reações. Esta variável é uma variável dicotómica, com respostas Sim/Não e codificada, respetivamente, com 1/0. Relativamente à variável “Cumpre”, esta avalia se o doente cumpriu ou não as recomendações dadas pelo médico operador sobre os procedimentos após o exame. Trata-se também de uma variável dicotómica Sim/Não codificada com 1/0, como a variável anterior.

2.3 Análise dos dados obtidos

A análise estatística foi realizada no *software* SPSS (“Statistical Package for the Social Sciences”), versão 20.0 e no *software* R, versão 2.15.2. A análise descritiva da amostra em estudo foi feita recorrendo a frequências absolutas e relativas, medidas de localização (média, mediana, mínimo e máximo) e de dispersão (desvio padrão). Foram realizadas análises bivariadas com a aplicação do teste do Qui-Quadrado ou do teste de Fisher, para variáveis categóricas e do teste t de Student, no caso de variáveis quantitativas.

Para estudar a associação entre reações adversas/dor e possíveis fatores de risco foram utilizados modelos de regressão logística. As reações adversas/dor são os factores principais em estudo, sendo que existem, neste estudo, três variáveis consideradas reações adversas - infeção (Sim/Não), hemorragia (Sim/Não) e

hematoma (Sim/Não) - e a dor (Sim/Não) que foi analisada separadamente. Inicialmente a ideia era construir 4 modelos, um para cada uma das variáveis citadas anteriormente, mas devido à falta de ocorrências nas variáveis hemorragia e infecção, e porque todos os doentes com reações adversas tiveram hematoma, apenas foram construídos 2 modelos, um para a nova variável criada “Reações adversas” e outro para a dor.

2.4 Modelos lineares generalizados - regressão logística

2.4.1 Introdução

Em muitos estudos estatísticos, o objetivo principal é o de estudar a relação entre variáveis, mais especificamente, analisar a influência que uma ou mais variáveis chamadas variáveis explicativas têm sobre uma variável de interesse, denominada variável resposta. De uma maneira geral, o problema apresentado anteriormente é resolvido através de um estudo que relacione a variável resposta com as variáveis explicativas através de um modelo de regressão.

Os Modelos Lineares Generalizados (MLG) propostos por Nelder e Wedderburn (1972) correspondem a uma síntese de vários modelos estatísticos, sendo também uma extensão dos modelos normais lineares. Estes possibilitam efetuar estudos como o descrito anteriormente. Seguidamente, apresentam-se alguns casos particulares dos MLG:

- Modelo de regressão linear clássico;
- Modelos de análise de variância e covariância;
- Modelo de regressão logística;
- Modelo de regressão de Poisson;
- Modelos log-lineares para tabelas de contingência multidimensionais;
- Modelo *probit* para estudos de proporções, etc.

Estes modelos têm tido um papel muito importante na análise estatística, especialmente com o desenvolvimento de *software* que permite uma análise mais rápida. Embora tudo isto se verifique, estes apresentam alguns pressupostos, tais como, ter de se manter a estrutura de linearidade, as distribuições subjacentes têm de pertencer à família exponencial e exigirem a independência das respostas.

A grande vantagem destes modelos relativamente aos, comumente conhecidos, modelos de regressão lineares clássicos é a hipótese da variável resposta poder ser contínua, discreta ou dicotómica e as covariáveis ou variáveis explicativas podem também ser de qualquer natureza: contínuas, discretas ou qualitativas.

O modelo final que se obtém através da aplicação desta metodologia trata-se de um modelo ajustado aos dados com que se está a trabalhar. Assim, é de salientar que as probabilidades obtidas através deste modelo são probabilidades estimadas e não exatas, sendo muito importante escolher o modelo mais simples e mais adequado consoante a realidade e os dados que estão a ser estudados.

2.4.2 Definição dos modelos lineares generalizados

Notação

Para uma melhor compreensão é relevante definir algumas notações e terminologias que vão ser utilizadas ao longo de todo o trabalho.

Consideremos uma variável aleatória Y , a que se dá o nome de variável resposta ou variável dependente, e um vetor $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_k)^T$, onde k é o número de variáveis explicativas em estudo, também designadas por covariáveis ou variáveis independentes, as quais se acredita que expliquem parte da variabilidade da variável resposta Y . Contudo, quando existem covariáveis com mais de 2 categorias, torna-se necessário a construção de variáveis mudas de forma a recodificar estas covariáveis. Assim, para uma covariável com q categorias são construídas $q - 1$ variáveis mudas para a representar, aumentando a dimensão do vetor \mathbf{x} .

Relativamente aos dados em estudo, assume-se que estão na forma (y_i, x_i) com

$i = 1, \dots, n$, resultantes da realização de (\mathbf{Y}, x) em n indivíduos, sendo as componentes Y_i do vetor aleatório $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)^T$ independentes. A representação dos dados na forma matricial seria como a apresentada a seguir:

$$\mathbf{Y} = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix} \quad X = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1k} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & x_{n2} & \cdots & x_{nk} \end{bmatrix}$$

Na prática, quando se trabalha com variáveis resposta de natureza qualitativa, é comum existirem indivíduos que partilhem o mesmo vetor de covariáveis, ou seja, que tenham dado as mesmas respostas às variáveis explicativas ou tenham as mesmas características. Isto significa que existem linhas idênticas na matriz X e pode ter interesse o tratamento de dados agrupados, contrariamente ao apresentado anteriormente.

A representação dos dados agrupados em g grupos distintos, com n_j indivíduos no grupo j ($j = 1, \dots, g$ com $\sum_{j=1}^g n_j = n$) que partilham o mesmo vetor de covariáveis $\mathbf{x}_j = (x_{j1}, \dots, x_{jk})^T$ é dada por:

$$\bar{\mathbf{Y}} = \begin{bmatrix} \bar{y}_1 \\ \bar{y}_2 \\ \vdots \\ \bar{y}_n \end{bmatrix} \quad X_g = \begin{bmatrix} x_{11} & x_{12} & \cdots & x_{1k} \\ x_{21} & x_{22} & \cdots & x_{2k} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{g1} & x_{g2} & \cdots & x_{gk} \end{bmatrix}$$

onde \bar{y}_j , $j = 1, \dots, g$, representa a média das variáveis resposta dos indivíduos que pertencem ao j -ésimo grupo e não existem linhas repetidas em X_g . Este agrupamento de dados é particularmente importante quando se está a trabalhar com variáveis de natureza qualitativa.

Componentes

Anteriormente foi referido que os MLG são uma extensão dos modelos lineares clássicos. O modelo linear clássico é dado por

$$\mathbf{Y} = Z\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\varepsilon}$$

onde Z é uma matriz de dimensão $(n \times p)$ de covariáveis X , em que a primeira coluna desta matriz, é um vetor unitário e está associada a um vetor $\boldsymbol{\beta} = (\beta_1, \dots, \beta_p)^T$ de parâmetros e $\boldsymbol{\varepsilon}$ é um vetor de erros aleatórios com distribuição $N_n(0, \sigma^2 I)$.

Os modelos lineares clássicos são também utilizados para a resolução da problemática descrita anteriormente, sendo que o objetivo é conhecer o valor médio da variável resposta, Y , em função das covariáveis que se pensa serem suas explicativas, Z , definindo-se então o valor médio condicional $E(Y|Z) = \mu$ com $\mu = Z\boldsymbol{\beta}$ [14].

Assim, a extensão dos MLG já mencionada, tem em consideração duas componentes, a componente aleatória e a componente sistemática, descritas a seguir, e uma função de ligação entre as duas anteriores.

Componente aleatória

Esta componente diz respeito à variável resposta, Y , com n observações independentes entre si, com valor médio μ e cuja distribuição pode pertencer a outras famílias sem ser à distribuição Normal, desde que esta pertença à família exponencial, descrita mais à frente.

Componente sistemática

A componente sistemática relaciona o vetor (η_1, \dots, η_n) com as covariáveis através de um modelo linear, sendo o preditor linear dado por $\eta_i = \mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\beta}$.

Função de ligação

A função de ligação liga a componente aleatória e a componente sistemática. Na verdade, liga o valor esperado da variável resposta, μ_i , aos preditores lineares através da relação $g(\mu_i) = \mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\beta}$, onde $g(\mu_i)$ é a função de ligação, monótona e diferenciável, que pode ser outra que não a função de ligação canónica, associada à distribuição Normal.

2.4.3 Família exponencial

Como referido anteriormente, os MLG pressupõem que a variável resposta tenha uma distribuição pertencente à família exponencial. Seguidamente é apresentada uma definição para a família exponencial, no caso uniparamétrico.

Definição 1. *Seja Y uma variável aleatória, Y tem distribuição pertencente à família exponencial se a sua função densidade de probabilidade (f.d.p.) ou função massa de probabilidade (f.m.p) se puder escrever na forma*

$$f(y|\theta, \phi) = \exp \left\{ \frac{y\theta - b(\theta)}{a(\phi)} + c(y, \phi) \right\} \quad (2.4.1)$$

onde θ é a forma canónica do parâmetro de localização, ϕ é o parâmetro de dispersão e $a(\cdot)$, $b(\cdot)$ e $c(\cdot, \cdot)$ são funções reais conhecidas. A função $a(\cdot)$ também pode ser definida tal que $a(\phi) = \frac{\phi}{w}$, sendo w uma constante. $b(\cdot)$ e $c(\cdot, \cdot)$ são funções diferenciáveis que determinam o parâmetro específico da família de distribuições.

Valor médio e variância

Tendo $l(\theta; \phi, y) = \ln(f(y | \theta, \phi)) = \frac{y\theta - b(\theta)}{a(\phi)} + c(y, \theta)$ e a função score $S(\theta) = \frac{\partial l(\theta; \phi, Y)}{\partial \theta}$, obtém-se,

- $E(Y) = \mu = a(\phi)E(S(\theta)) + b'(\theta) = b'(\theta);$

- $Var(Y) = a^2(\phi)var(S(\theta)) = a^2(\phi)\frac{b''(\theta)}{a(\phi)} = a(\phi)b''(\theta).$

2.4.4 Modelos de regressão logística múltipla

Neste estudo o objetivo principal é a identificação de fatores de risco associados à presença ou ausência de reação adversa/dor de acordo com os dados em estudo. Como tal, trata-se de estudar a relação existente entre a presença ou ausência de reação adversa/dor e um conjunto de variáveis explicativas consideradas como possíveis fatores de risco ou de proteção.

As variáveis resposta que são caracterizadas pela presença ou ausência de um determinado atributo são denominadas variáveis binárias, sendo estas muito comuns na área da medicina. As observações subjacentes às variáveis resposta são comumente associadas aos termos sucesso e insucesso conforme apresentem ou não o atributo, e codificadas, respetivamente, por 1 ou 0.

Perante este cenário, dentro da família dos MLG vão ser abordados exclusivamente os Modelos de Regressão Logística, uma vez que são os mais indicados quando estamos na presença de uma variável resposta do tipo dicotómica.

Modelo

Considerando as variáveis resposta em estudo, pode dizer-se que a variável resposta y_i é binária, assumindo apenas 2 categorias, codificados por conveniência como 0 e 1. Perante isto, pode-se definir:

$$y_i = \begin{cases} 1, & \text{se o } i\text{-ésimo indivíduo apresenta reação adversa ou dor} \\ 0, & \text{caso contrário} \end{cases}$$

Temos então que, y_i é a realização da variável aleatória Y_i , a qual pode tomar os valores 1 e 0 com probabilidades π_i e $1 - \pi_i$, respetivamente. Logo, a distribuição subjacente à variável aleatória Y_i é a distribuição *Bernoulli* com parâmetro π_i .

Suponhamos então, que temos n variáveis respostas independentes (em que n serão tantas respostas quantas as correspondentes ao número de indivíduos em

estudo) $Y_i \sim \text{Bernoulli}(\pi_i)$, a sua função massa de probabilidade é dada por

$$f(y_i|\pi_i) = (\pi_i)^{y_i}(1 - \pi_i)^{1-y_i}, \quad y_i = 0, 1, \quad i = 1, \dots, n. \quad (2.4.2)$$

De notar que, quando $y_i = 1$ obtém-se π_i e quando $y_i = 0$ obtém-se $1 - \pi_i$ e facilmente se verifica que o valor esperado e a variância de Y_i são dados por

$$E[Y_i] = \mu_i = \pi_i \quad e \quad \text{var}[Y_i] = \sigma^2 = \pi_i(1 - \pi_i). \quad (2.4.3)$$

Neste ponto, tem de se verificar que a distribuição pertence à família exponencial. Para tal, a sua f.m.p. terá de ser escrita na forma apresentada em 2.4.1.

Tendo

$$\begin{aligned} f(y_i|\pi_i) &= \exp \{ \ln(\pi_i^{y_i}(1 - \pi_i)^{1-y_i}) \} \\ &= \exp \{ \ln(\pi_i^{y_i}) + \ln(1 - \pi_i)^{1-y_i} \} \\ &= \exp \{ y_i \ln(\pi_i) + (1 - y_i) \ln(1 - \pi_i) \} \\ &= \exp \{ y_i \ln(\pi_i) + \ln(1 - \pi_i) - y_i \ln(1 - \pi_i) \} \\ &= \exp \{ y_i [\ln(\pi_i) - \ln(1 - \pi_i)] + \ln(1 - \pi_i) \} \\ &= \exp \left\{ y_i \ln \left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i} \right) + \ln(1 - \pi_i) \right\} = \\ &= \exp \left\{ y_i \ln \left(\frac{\pi_i}{1 - \pi_i} \right) - (-\ln(1 - \pi_i)) \right\} \end{aligned} \quad (2.4.4)$$

Assim, esta expressão tem a forma de 2.4.1 com

- $\theta = \ln\left(\frac{\pi_i}{1-\pi_i}\right)$
- $a(\phi) = 1$
- $\phi = 1$
- $b(\theta) = -\ln(1 - \pi_i)$
- $c(y, \phi) = 0$

Logo, verifica-se que pertence à família exponencial e pode-se prosseguir com a aplicação do modelo de regressão logística.

Transformação *logit*

Tendo a componente aleatória definida, resta agora definir a componente sistemática e a função de ligação. Em qualquer problema de regressão a quantidade procurada é o valor médio da variável resposta, dado o valor das variáveis independentes. Como referido anteriormente, a esta quantidade dá-se o nome de valor médio condicionado.

Na regressão linear clássica assume-se que esta quantidade pode ser expressa como uma equação linear entre o valor médio e as covariáveis, expresso da seguinte forma

$$E[Y_i|Z_i] = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_k x_{ik} \quad (2.4.5)$$

A expressão apresentada implica que o valor médio condicionado possa tomar qualquer valor entre $] - \infty, +\infty[$. No caso da regressão logística múltipla, a variável resposta é uma variável dicotómica e como tal, o valor médio condicionado tem de variar entre $[0, 1]$.

Para que tal aconteça, é comum aplicar uma função de ligação $g(\pi_i)$ que ligue o valor médio condicionado com as covariáveis, de uma forma linear. Existem várias funções de ligação descritas na literatura, mas a mais utilizada é a que utiliza a função logística, que naturalmente deu o nome à regressão logística. Existem duas razões principais que levam à escolha da função logística. A primeira, é que de um ponto de vista matemático é uma função extremamente flexível e de fácil utilização e a segunda é que possibilita por si só uma interpretação biologicamente válida [6].

Em termos de notação vai ser utilizado $\pi_i = E[Y_i|Z_i]$ para representar o valor médio condicionado de Y_i dado Z_i , quando utilizada a regressão logística. Sendo a função de ligação dada por $\ln(\frac{\pi_i}{1-\pi_i}) = \text{logit}(\pi_i)$ o modelo de regressão logística múltiplo será dado por

$$\text{logit}(\pi_i) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \cdots + \beta_k x_{ik}, \quad (2.4.6)$$

onde a probabilidade de sucesso é dada por

$$\pi_i = \frac{\exp\{\mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\beta}\}}{1 + \exp\{\mathbf{z}_i^T \boldsymbol{\beta}\}} \quad (2.4.7)$$

2.4.5 Estimação dos parâmetros

A fase seguinte para a formulação de modelos passa por estimar os coeficientes β associados às covariáveis, a qual vai ser abordada sucintamente. Nos modelos de regressão logística esta estimação passa por definir uma medida de ajustamento entre os dados observados e os valores ajustados obtidos através do modelo. As estimativas dos parâmetros são os valores que minimizam o critério de ajustamento. Inicialmente a atenção é focada em estimativas obtidas através da maximização da função de verosimilhança ou do logaritmo da função de verosimilhança.

A função de verosimilhança expressa a probabilidade de, a partir de uma amostra de dados conhecidos, obter estimativas para os parâmetros desconhecidos de um modelo estatístico, de maneira a maximizar a probabilidade de obter os dados. As estimativas obtidas pela aplicação do método da máxima verosimilhança são estimativas assintoticamente centradas. A função de verosimilhança é dada por

$$L(\boldsymbol{\beta}|\mathbf{x}, \mathbf{y}, n) = \prod_{i=1}^n \pi_i^{y_i} (1 - \pi_i)^{1-y_i} \quad (2.4.8)$$

Aplicando o logaritmo à expressão anterior, por ter propriedades mais fáceis de trabalhar matematicamente, obtém-se $l(\boldsymbol{\beta})$, dado pela expressão

$$l(\boldsymbol{\beta}) = l(L(\boldsymbol{\beta}|\mathbf{x}, \mathbf{y}, n)) = \sum_{i=1}^n y_i \ln \pi_i + (1 - y_i) \ln(1 - \pi_i). \quad (2.4.9)$$

Substituindo π_i pela expressão dada em (2.4.7) e recorrendo às propriedades do logaritmo, obtém-se a expressão simplificada para $l(\boldsymbol{\beta})$ dada por

$$l(\beta) = \sum_{i=1}^n \left(y_i \left(\beta_0 + \sum_{k=1}^n \beta_k x_{ik} \right) + \ln \left(1 + \exp \left\{ \beta_0 + \sum_{k=1}^n \beta_k x_{ik} \right\} \right) \right) \quad (2.4.10)$$

O passo a seguir seria obter as derivadas da expressão anterior em ordem a cada elemento de β , obtendo o vetor $S(\beta)$, chamado função *score*. Para encontrar as estimativas de máxima verossimilhança, $\hat{\beta}$, a resolução deste sistema é feita igualando-o a zero. Para tal, é utilizado um método iterativo, como o de Newton-Raphson. Através desta metodologia, prova-se que a partir das segundas derivadas de $l(\beta)$, a função definida pelo logaritmo da verossimilhança é estritamente convexa, admitindo este sistema apenas uma solução, ou seja, existe um único ponto β que maximiza a função $l(\beta)$. Assim, obtendo-se as estimativas dos parâmetros do modelo, podem-se calcular as estimativas das probabilidades ajustadas $\hat{\mu}_i$.

Testes de hipóteses

Os métodos de inferência nos Modelos Lineares Generalizados baseiam-se na máxima verossimilhança. De acordo com isto, existem três estatísticas para testar hipóteses relativas aos parâmetros do vetor β , que são deduzidas a partir das distribuições assintóticas dos estimadores de máxima verossimilhança e de funções adequadas desses estimadores. Estas são a estatística de Wald, a estatística de razão de verossimilhanças e a estatística *score*. Destas, apenas será descrita a estatística de razão de verossimilhanças.

Inicialmente, vão ser definidos alguns termos que vão ser utilizados ao longo deste capítulo. Considera-se modelo completo ou saturado, o modelo linear generalizado que contempla todas as covariáveis, tratando-se de um modelo que se ajusta perfeitamente aos dados mas pouco interessante uma vez que não apresenta qualquer simplificação na representação dos dados.

Contrariamente ao modelo anterior, considera-se o modelo nulo o modelo com apenas um parâmetro, sendo um modelo com uma interpretação muito simples mas que raramente acontece, pois torna-se muito complicado explicar os dados em estudo através de uma única covariável.

O modelo maximal é o modelo com o maior número de covariáveis que queremos considerar em estudo, contrariamente ao modelo minimal que é o modelo mais simples, com o menor número de covariáveis, mas que mesmo assim ainda é considerado ajustado aos dados. Para finalizar, considera-se ainda o termo modelo corrente para o modelo que está sujeito a avaliação. Este pode ser qualquer modelo entre o modelo maximal e o modelo minimal.

Para a escolha das covariáveis que são importantes no modelo devem ser realizados testes de hipóteses aos parâmetros das mesmas. Estes testes são feitos através da comparação de modelos encaixados. Quer isto dizer que, comparando os modelos M_t e M_v em que todos os t parâmetros do modelo M_t estão presentes no modelo M_v , podemos testar a nulidade dos $(t - v)$ parâmetros adicionais. O teste mais utilizado para esta inferência é o teste de razão de verossimilhanças também denominado teste de Wilks.

Teste de razão de verossimilhanças

Regra geral, pretende-se testar as hipóteses:

$$H_0 : \beta_j = 0 \text{ vs } H_1 : \beta_j \neq 0, \text{ para algum } j$$

Poderá também ser necessário testar a nulidade de um subvetor do vetor de parâmetros no caso de existirem covariáveis com mais de duas categorias. Assim, as hipóteses a testar são

$$H_0 : \beta_r = 0 \text{ vs } H_1 : \beta_r \neq 0, \text{ para algum subvetor de } r \text{ componentes de } \beta.$$

Em ambos os casos a estatística de teste é dada por

$$\lambda = -2 \ln\left(\frac{L_v}{L_t}\right) \sim \chi^2_{t-v}, \quad (2.4.11)$$

em que L_v e L_t representam as verossimilhanças dos modelos com v e t parâmetros ($t > v$). A hipótese H_0 é rejeitada a favor de H_1 , ao nível de significância α , se o

valor observado da estatística λ for superior ao quantil de probabilidade $(1 - \alpha)$ de um χ^2_{t-v} .

2.4.6 Seleção e validação de modelos

Para a realização de estudos como este é necessário encontrarmos o melhor modelo, ou seja, o modelo final, o qual será o modelo mais simples encontrado e mais ajustado aos dados. Neste processo de seleção são considerados os modelos já referidos anteriormente - modelo saturado, modelo nulo, modelo maximal, modelo minimal e modelo corrente.

Hosmer e Lemeshow aconselham que se inicie a escolha das variáveis a incluir no modelo através de uma análise univariada, para cada variável possível, contra a variável resposta em estudo. Esta análise univariada pode ser realizada através de um modelo de regressão logística univariado ou, equivalentemente, através de uma tabela de contingência para variáveis independentes do tipo nominal ou ordinal e teste t para duas amostras no caso de variáveis contínuas. Completada a análise univariada, são selecionadas as variáveis para a análise multivariada. Qualquer variável com valor-p < 0.25 deve ser considerada como candidata para o modelo de regressão logística multivariado, juntamente com as variáveis consideradas importantes segundo a bibliografia e a experiência médica.

Selecionadas as variáveis importantes para a construção do modelo, destacam-se três métodos de seleção para chegar ao modelo final: *stepwise*, *backward* e *forward*. O método de seleção utilizado nesta tese foi o *stepwise*. Este método é uma combinação dos outros dois enunciados anteriormente. Assim, existem duas versões para a aplicação deste método, ou se começa por incluir todas as variáveis no modelo inicial e vão-se removendo (*backward*) e adicionando (*forward*) variáveis sucessivamente ou ao contrário, começa-se com o modelo nulo e vão-se adicionando e removendo variáveis.

A versão escolhida para encontrar o modelo final foi a que se inicia com o modelo nulo e se vão adicionando e removendo variáveis. Para testar a adição ou

remoção das variáveis foi utilizado o teste de razão de verossimilhanças, enunciado anteriormente.

Diagnóstico do modelo

A análise dos resíduos é importante pois fornece informações sobre a adequabilidade do modelo aos dados, relativamente à função de ligação utilizada, escolha da distribuição, do preditor linear, como também ajuda na identificação de casos que não estão a ser bem explicados pelo modelo, sendo estes, possíveis candidatos a *outliers*.

Para efetuar a análise de resíduos recorre-se, geralmente, a representações gráficas dos resíduos. Um resíduo é um valor que representa a discrepância do valor observado (y_i) para o valor estimado pelo modelo ($\hat{\mu}_i$). Para uma análise adequada dos resíduos é aconselhado que estes sejam padronizados. Os resíduos mais utilizados nos MLG são os resíduos de desviância padronizados. Neste caso, pretende-se verificar se o modelo encontrado é um modelo ajustado aos dados, sendo esta a hipótese nula de um teste de hipóteses bilateral.

Resíduos da desviância padronizados

$$R_i^D = \frac{\text{sinal}(y_i - \hat{\mu}_i)\sqrt{d_i}}{\sqrt{\hat{\phi}(1 - h_{ii})}},$$

com d_i a contribuição da i -ésima observação para a função de desviância e h_{ii} o i -ésimo elemento da diagonal principal da matriz de projeção generalizada (matriz *hat*) definida por $H = V^{\frac{1}{2}}Z(Z^TVZ)^{-1}Z^TV^{\frac{1}{2}}$ onde V é a matriz diagonal ($n \times n$) com elemento geral dado por $v_i = \hat{\mu}_i(1 - \hat{\mu}_i)$ [6]. Para um grande número de contagens, estes resíduos devem estar distribuídos em torno de zero com uma amplitude constante para diferentes valores de $\hat{\mu}_i$, situando-se 95% deles entre -2 e 2 .

leverage

Os valores da *leverage*, ou valores de alavanca, são os valores dados pela diagonal da matriz *hat*. Estes valores são valores que podem ser influentes na estimação

dos parâmetros, representando a distância dos valores observados y_i aos valores estimados $\hat{\mu}_i$. Considera-se que serão possíveis pontos influentes os valores $\frac{h_{ii}}{p/n}$ que sejam superiores a 2 com h_{ii} os elementos da diagonal da matriz \hat{H} para cada indivíduo i .

Distância de Cook

Esta medida de influência é verificada através do valor estimado. Para o seu cálculo deve considerar-se a amostra sem a observação que se pensa ser influente e a amostra com esta observação. Se o valor estimado se alterar substancialmente, considera-se que a observação pode ser influente.

Multicolinearidade

A existência de colinearidade entre as covariáveis pode levar a grandes influências na estimação dos parâmetros no modelo final. Sendo assim, deve ser feita uma análise para verificar a existência de colinearidade, uma vez que, do ponto de vista estatístico, se duas variáveis forem altamente correlacionadas, pode ser impossível detetar qual destas deve ser incluída no modelo. Para a análise da colinearidade deve utilizar-se o VIF - *Variance Inflation Factor*.

Teste de Hosmer e Lemeshow

Hosmer e Lemeshow sugerem uma estatística que avalia a adequabilidade do modelo aos dados, esta baseia-se na comparação de grupos (preferencialmente $g=10$ grupos) e é obtida através da comparação de frequências observadas e esperadas dentro de cada grupo [6].

A estatística de Hosmer e Lemeshow é definida por

$$\hat{C}_v = \sum_{k=1}^g \frac{(o_k - e_k)^2}{n_k \pi_k (1 - \pi_k)}, \quad (2.4.12)$$

em que

- o_k - número observado de sucessos no k -ésimo grupo;

- e_k - número esperado de sucessos no k -ésimo grupo;
- n_k - número de indivíduos no k -ésimo grupo;
- $\bar{\pi}_k = \sum_{j=1}^{n_k} \frac{\pi_j}{n_k}$.

Sob a hipótese nula, de adequabilidade do modelo aos dados, \hat{C}_v segue uma distribuição Qui-quadrado com g graus de liberdade.

2.4.7 Interpretação do modelo

Depois de encontrado o modelo final é necessário saber tirar informação adequada através deste. Assim, pretende-se inferir sobre as estimativas dos coeficientes obtidas para perceber o que nos dizem e como respondem às perguntas que levaram à realização do estudo. Quando se está a utilizar análise múltipla é importante referir que as conclusões tiradas para uma variável dependem sempre das restantes variáveis incluídas no modelo final.

Sendo π_i a probabilidade de um indivíduo apresentar um acontecimento de interesse e $1-\pi_i$ a probabilidade deste não apresentar este acontecimento, define-se chance (*odds*) como sendo o quociente entre a probabilidade deste indivíduo apresentar tal acontecimento de interesse e a probabilidade deste não apresentar o acontecimento de interesse. O acontecimento de interesse é, neste caso, a presença ou ausência de reação adversa/dor.

Em muitas situações tem também interesse perceber o que acontece entre indivíduos de diferentes grupos, entenda-se grupos como sendo categorias no caso de variáveis dicotómicas ou policotómicas ou por diferentes valores de uma variável, no caso de variáveis contínuas. Neste caso, interessa definir a razão de chances (*odds ratio*) como sendo o quociente entre a chance de ocorrência de um acontecimento de interesse num grupo e a chance de ocorrência deste acontecimento noutra grupo.

Capítulo

3

Resultados

3.1 Análise exploratória dos dados

Género e idade

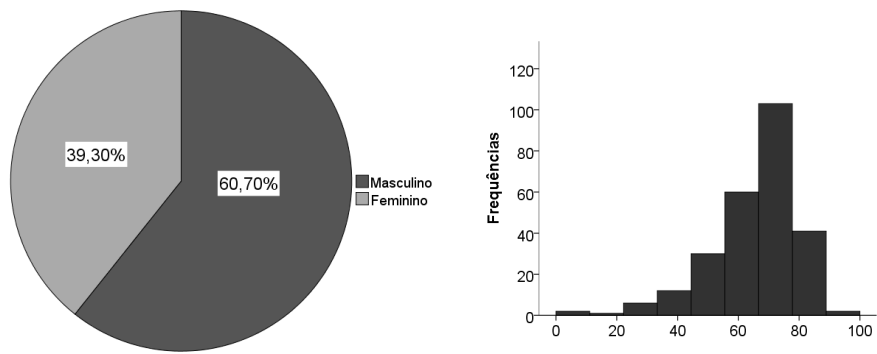


Figura 3.1: Distribuição do género **Figura 3.2:** Distribuição da idade

Dos 257 doentes que realizaram o exame no ano de 2010, 156 (60.7%) pertencem ao género masculino e 101 (39.3%) pertencem ao género feminino (Figura 3.1). Os doentes têm idade compreendida entre os 2 e 91 anos, sendo a média das idades igual a 65.36 (± 14.22) e a mediana de 69 anos. Pelo histograma da variável idade (Figura 3.2) verifica-se que existe uma assimetria à esquerda, dando a entender que a população é uma população envelhecida.

Idade dos doentes por género

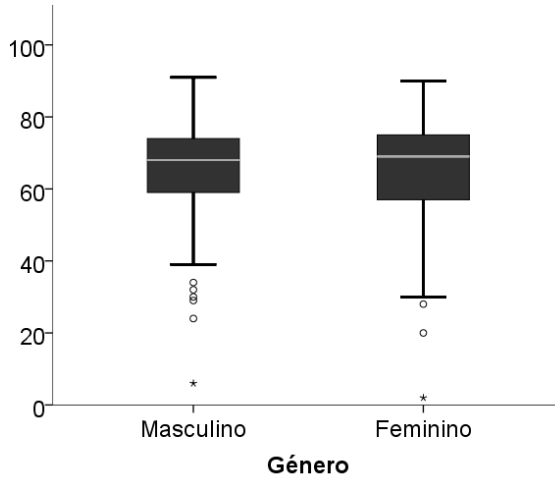


Figura 3.3: Distribuição da idade por género

Pelos box plots apresentados na Figura 3.3 verifica-se que não existem grandes diferenças entre os géneros. A média das idades no género feminino é 65.11 (± 15.14) e no género masculino é 65.52 (± 13.48), constatando-se que a média das idades no género masculino é ligeiramente superior à do género feminino.

Para verificar se a distribuição das idades é idêntica entre os géneros, foi verificado inicialmente o pressuposto de distribuição normal da variável idade, para cada um dos géneros, através do teste de Kolmogorov-Smirnov. Através dos resultados obtidos conclui-se que a variável idade não segue uma distribuição normal em nenhum dos géneros (valor- $p < 0.05$). Uma vez que o pressuposto de normalidade não foi verificado, utilizou-se a alternativa não paramétrica, o teste de Mann-Whitney. Com este teste verificou-se que a idade se distribui de igual forma pelos géneros (valor- $p = 0.93$).

Índice de Massa Corporal (IMC) e IMC por género

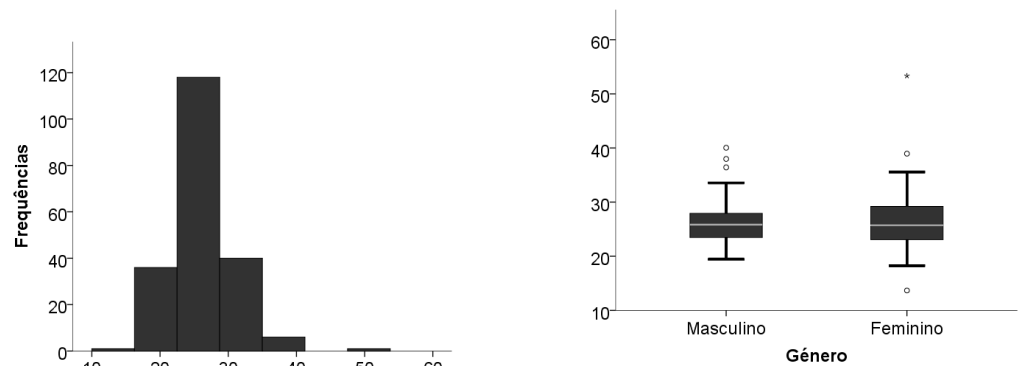


Figura 3.4: Distribuição do IMC

Figura 3.5: Distribuição do IMC por género

Dos doentes dos quais temos informação sobre o IMC (202), verifica-se que a média é igual a 26.21 (± 4.57), com um mínimo de 13.67, correspondendo a um doente que se encontra na categoria “baixo peso” e um máximo de 53.33 que corresponde à categoria “obesidade mórbida”. Pelo histograma da variável IMC observa-se que grande parte dos doentes se encontra com um nível de IMC acima de 25, sendo considerada uma amostra de doentes que se encontram com excesso de peso (Figura 3.4). Pode ainda observar-se que a distribuição do IMC no género feminino apresenta uma maior variabilidade, talvez devido ao facto desta amostra ter os dois doentes com IMC mais baixo e mais alto, apresentando uma média de 26.44 (± 5.54). No caso do género masculino, a média é de 26.06 (± 3.85).

Foi também considerado relevante o estudo da distribuição do IMC pelos diferentes géneros. Analogamente ao feito para o estudo da idade por género, verificou-se que o IMC para o género masculino segue uma distribuição normal (valor- $p=0.02$), no entanto, para o género feminino não (valor- $p=0.09$). Assim, foi também efetuado o teste de Mann-Whitney para testar a distribuição do IMC por género. Através deste teste verificou-se que não existem diferenças na distribuição do IMC pelos diferentes géneros (valor- $p=0.088$).

Distribuição do número de plaquetas e do número de plaquetas por género

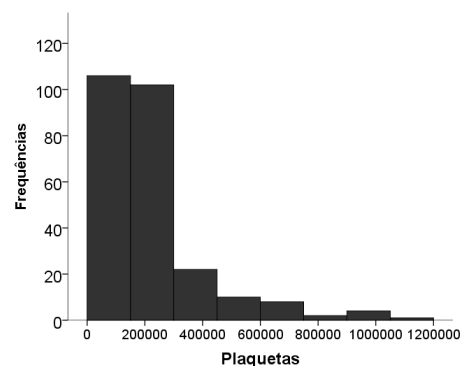


Figura 3.6: Distribuição do n.º de plaquetas

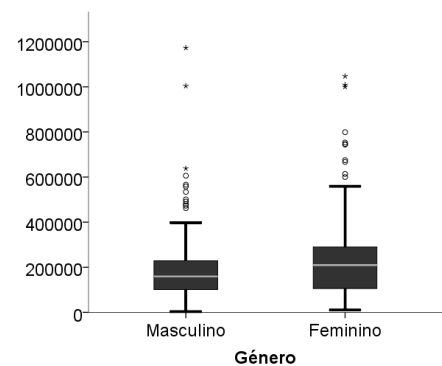


Figura 3.7: Distribuição do n.º de plaquetas por género

Relativamente ao nível de plaquetas dos doentes da nossa amostra podemos verificar que o nível médio de plaquetas dos doentes é de 219543.1373 (± 189046.041) por litro de sangue e, sendo que, uma pessoa com um nível de plaquetas normal tem entre $15 \times 10^9/L$ e $40 \times 10^9/L$ plaquetas, o nível médio de plaquetas dos doentes encontra-se no nível normal de plaquetas no sangue. Pela Figura 3.6 verifica-se a existência de assimetria à direita, o que indica que os doentes apresentam níveis de plaquetas maioritariamente baixos ou normais. Através da figura 3.7 verifica-se que o género feminino apresenta uma maior variabilidade de valores do nível de plaquetas, com uma média de 256190 por litro de sangue e o género masculino apresenta uma média de 195900 por litro de sangue, encontrando-se ambos dentro dos níveis normais de plaquetas no sangue.

Foi também efetuado um teste de hipóteses para avaliação da distribuição do nível de plaquetas por género. Através dos resultados obtidos, utilizando mais uma vez o teste de Mann-Whitney, tendo em conta a rejeição de normalidade da variável nível de plaquetas, em ambos os géneros, pode afirmar-se que existem diferenças significativas para o nível de plaquetas entre os géneros (valor- $p=0.031$).

Anticoagulantes

A percentagem de doentes que estavam a fazer terapêutica com anticoagulantes é de 7%, correspondendo a 18 doentes (Figura 3.8).

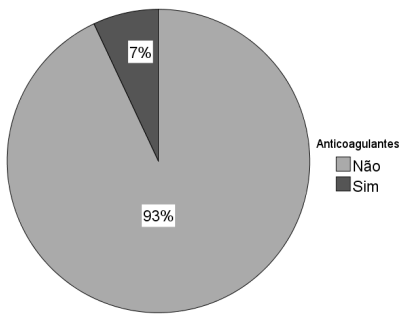


Figura 3.8: Distribuição de doentes com terapêutica com anticoagulantes

Diagnóstico

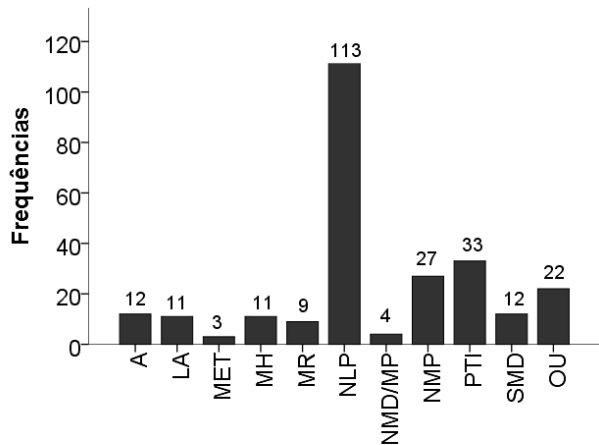


Figura 3.9: Diagnóstico dos doentes

A variável “Diagnóstico” foi categorizada em 11 categorias, de acordo com a orientação dada pela equipa de médicos do CHLO, sendo de salientar a existência de uma categoria denominada “Outros” (8.6%) que contempla diagnósticos diferentes dos apresentados nas restantes categorias. O diagnóstico predominante na amostra é Neoplasia Linfoproliferativa, diagnosticada a 113 (44%) doentes e o

menos diagnosticado foi Metástases, ocorrido em 3 (1.2%) doentes (Figura 3.9). A codificação desta variável encontra-se na tabela C.1.

3.2 Descrição das reações adversas e da dor

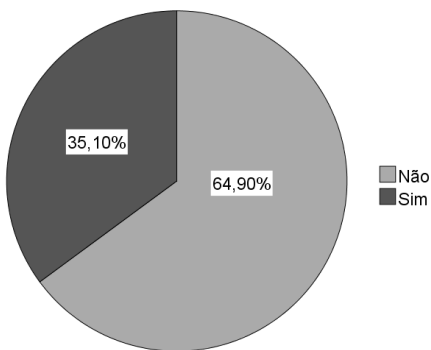


Figura 3.10: Doentes com Dor

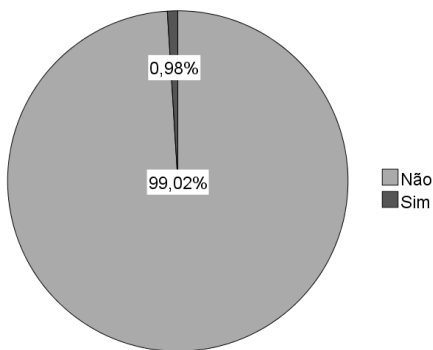


Figura 3.11: Doentes com Hemorragia

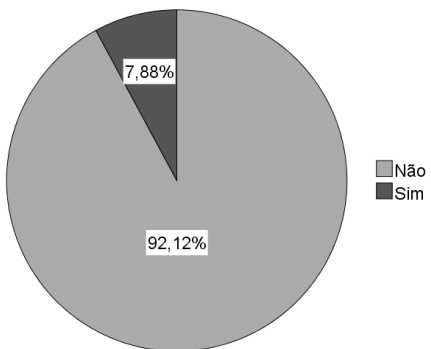


Figura 3.12: Doentes com Hematoma

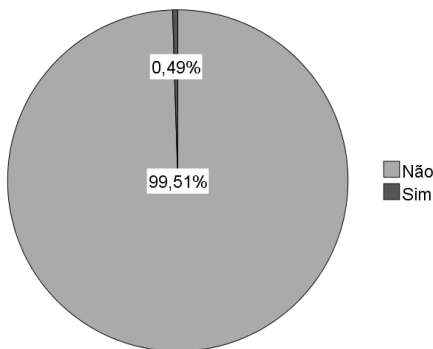


Figura 3.13: Doentes com Infecção

As reações adversas sentidas pelos doentes após o exame são – Hemorragia, Hematoma e Infecção. Para além destas, foi ainda avaliada, separadamente, a Dor sentida após o exame.

Pelos gráficos apresentados verifica-se que:

- 1 doente apresentou Infecção (0.48%);
- 2 doentes apresentaram Hemorragia (0.98%);

3.2. Descrição das reações adversas e da dor

- 16 doentes apresentaram Hematoma (7.88%);
- 72 doentes apresentaram Dor (35.10%).

Reações adversas após o exame

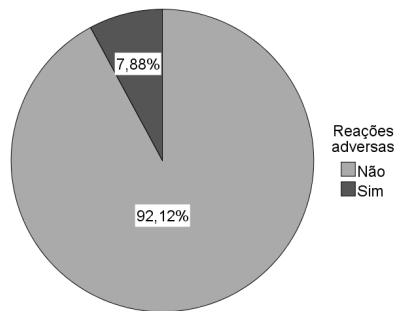


Figura 3.14: Reações Adversas

Através do gráfico da Figura 3.14 verifica-se que 7.84% dos doentes (16 doentes) apresentaram pelo menos uma das reações adversas descritas anteriormente, dentro dos 204 doentes dos quais temos informação sobre esta variável.

Reações Adversas por género

Pelo gráfico da Figura 3.15 observa-se que existe um maior número de mulheres com reações adversas (5.88%). Para avaliar se o facto de um doente ter reações adversas é independente do género, foi efetuado um teste do Qui-quadrado. Conclui-se que existe evidência estatística para afirmar que o facto de um doente ter reações adversas está associado ao género (valor-p=0.002).

Reações Adversas por idade

Relativamente à análise das reações adversas por idade, pelo gráfico da Figura 3.16 verifica-se que os doentes que têm reações adversas apresentam idades mais elevadas. Foi efetuada análise estatística no sentido de se encontrarem diferenças entre as idades médias dos doentes para as reações adversas. Para tal, foi analisado o pressuposto de normalidade, o qual não foi rejeitado para ambas as categorias (valores-p<0.05). Existindo homocedasticidade (valor-p=0.81), conclui-se

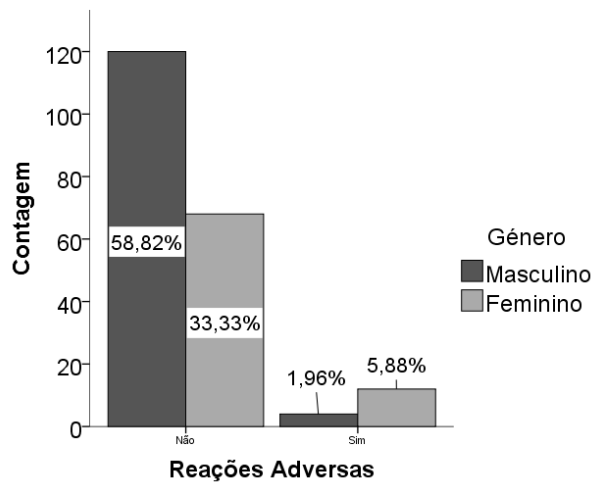


Figura 3.15: Reações Adversas por género

que não existem diferenças significativas entre a média de idades dos doentes com reações adversas e a média de idades dos doentes sem reações adversas (valor- $p=0.25$).

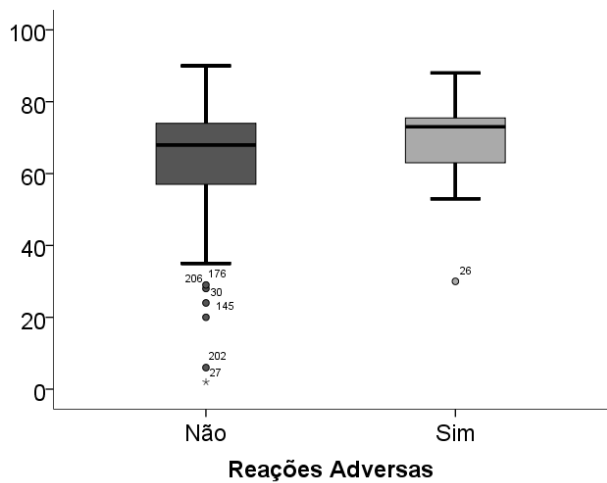


Figura 3.16: Distribuição das Reações Adversas por idade

Seguidamente é apresentada uma tabela descritiva dos possíveis fatores de risco associados aos doentes com reações adversas/dor 3.1.

3.3. Avaliação do decorrer do exame e satisfação dos doentes

| Diag. | Idade | Gén. | Obes. | Terap. | Plaquetas ($\times 10^9/L$) | ACO | Hem. | Hemor. | Inf. | Dor ($>48h$) |
|--------|-------|------|-------|--------|----------------------------------|-----|------|--------|------|-------------------|
| NLP | 74 | F | S | | 23 | N | S | N | N | N |
| NLP | 56 | F | N | | 325 | N | S | N | N | |
| PTI | 30 | F | S | | 10 | N | S | N | N | N |
| NMP | 73 | F | N | | 744 | S | S | N | N | N |
| NLP | 73 | M | N | | 336 | S | S | N | N | S |
| NLP | 75 | M | N | | 113 | N | S | N | N | |
| NLP | 83 | F | N | | 39 | N | S | S | N | |
| MR | 53 | F | N | | 91 | N | S | S | N | N |
| PTI | 72 | F | S | | 60 | N | S | N | N | N |
| PTI | 76 | F | N | | 136 | N | S | N | N | N |
| NLP | 70 | F | N | | 18 | N | S | N | N | |
| NLP | 73 | F | S | AAS | 249 | N | S | N | N | |
| NMP | 88 | F | | | 753 | N | S | N | N | |
| NMD/MP | 81 | M | N | | 52 | N | S | N | N | |
| NLP | 56 | F | | | 276 | N | S | N | S | |
| NLP | 74 | M | S | | 68 | N | S | N | N | |

Tabela 3.1: Possíveis fatores de risco associados aos doentes com reações adversas

Legenda: NLP, Neoplasia Linfoproliferativa; NMP, Neoplasia Mieloproliferativa; PTI, Trombocitopénia Imune; MR, Medula Reativa; NMD/MP, Neoplasia Mielodisplásica/Mieloproliferativa; AAS, Aspirina; ACO, Anticoagulantes; Diag., Diagnóstico; Gén., Género; Obes., Obesidade; Terap., Terapêutica; Hem., Hematoma ; Hemor., Hemorragia; Inf., Infecção; S, Sim; N, Não; F, Feminino; M, Masculino.

3.3 Avaliação do decorrer do exame e satisfação dos doentes

Para a avaliação da forma como decorreu o exame decidiu-se utilizar representações gráficas que sumariam as respostas dadas ao questionário A. Pelos gráficos apresentados na Figura 3.17, verifica-se que os doentes se encontravam informados sobre o exame e satisfeitos com a maneira como este decorreu. A maioria dos doentes sentiu dor durante o exame, mas também acharam que o exame correu melhor do que o que estavam à espera.

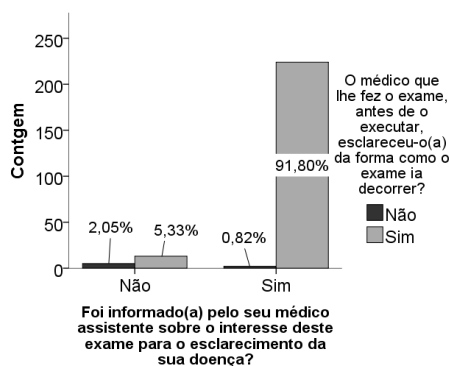


Figura 3.17: Questões 1 e 2

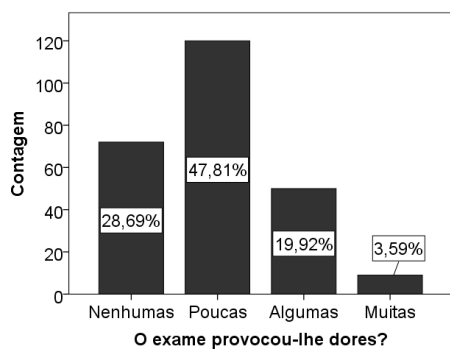


Figura 3.18: Questão 3

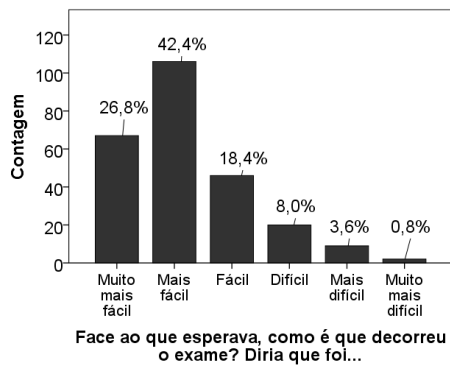


Figura 3.19: Questão 4

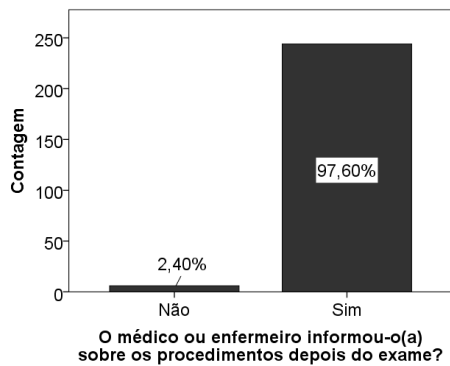


Figura 3.20: Questão 5

Número de realizações de exames

Para além das respostas dadas aos questionários tem-se ainda informação relativa ao número de vezes que o doente teve de ser picado para a realização do exame e a posição em que o doente o realizou. Através das Figuras 3.21 e 3.22 verifica-se que os médicos só precisaram de repetir o exame da AMO 3 vezes (1.2%) e o exame da BMO 6 vezes (2.3%), verificando-se que o n.º máximo de repetições num utente é igual a 2. Clarifica-se ainda que, a repetição do exame ocorre, neste caso, quando o doente é picado, mas o médico não consegue extrair a amostra necessária para análise. Para a repetição do exame, deve fazer-se uma picada num sítio diferente.

3.3. Avaliação do decorrer do exame e satisfação dos doentes

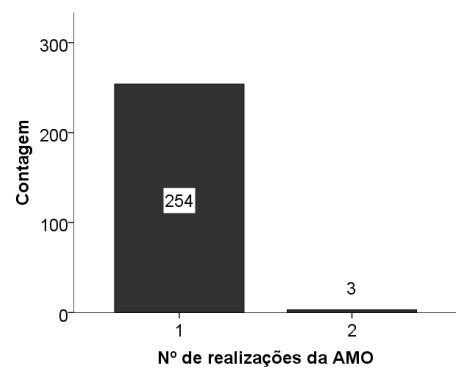


Figura 3.21: N.º de realizações de AMO

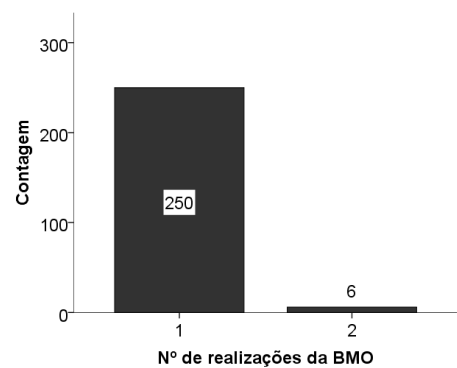


Figura 3.22: N.º de realizações de BMO

Posição dos doentes

As posições em que os doentes podem estar para a realização do exame dependem do local onde o exame vai ser realizado. Os exames em questão foram todos realizados na crista ilíaca posterior e, como tal, as posições em que os doentes podem ser colocados são em decúbito lateral e em decúbito ventral. É escolhido o local do exame pelo médico conforme a sua preferência e as condições do doente e esta é utilizada em ambos os exames. Através da Figura 3.23 verifica-se que a posição em que os exames são efetuados é maioritariamente em decúbito ventral (74.90%).

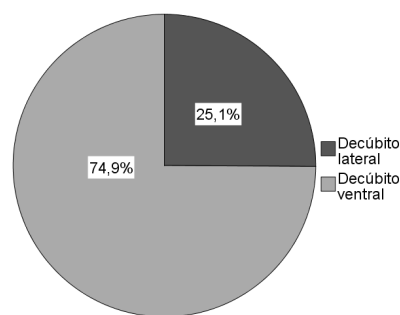


Figura 3.23: Posição de realização do exame

3.4 Modelos de regressão logística

Neste capítulo são apresentados os resultados obtidos através da aplicação de modelos de regressão logística para estudar a relação entre as reações adversas/dor e um conjunto de covariáveis. Lembra-se que as variáveis resposta são variáveis dicotômicas e que as covariáveis incluídas inicialmente no modelo são as apresentadas na Tabela 3.2. Para a seleção do modelo final foi utilizada a metodologia apresentada na secção 2.4 e a utilização do método de seleção *stepwise*. As covariáveis consideradas no modelo foram escolhidas segundo os seguintes critérios:

- Critérios referidos na literatura consultada (*);
- Opinião de médicos experientes (**);
- Estatisticamente significativas (análise exploratória e análise univariada (***)).

| |
|---------------------|
| Covariáveis (*) |
| Plaquetas (*) |
| Diagnóstico (*) |
| IMC (*) |
| Cumpre (*) |
| Anticoagulantes (*) |
| Posição (**) |
| Idade (***) |
| Género (***) |

Tabela 3.2: Covariáveis consideradas na construção dos modelos de regressão logística

Após terem sido identificados os possíveis fatores de risco para ambos os modelos, foram executados os seguintes passos para a construção dos mesmos:

1. Avaliação da multicolinearidade através do cálculo do VIF;
2. Seleção das covariáveis a incluir nos modelos através do método de seleção *stepwise*, utilizando o teste de razão de verosimilhanças como critério de inclusão e exclusão de covariáveis;
3. Análise gráfica dos resíduos;

- 4. Identificação de possíveis *outliers*;
- 5. Verificação de existência de relação linear parcial entre a variável resposta e covariáveis contínuas presentes nos modelos;
- 6. Avaliação da adequabilidade dos modelos aos dados, utilizando o teste de Hosmer-Lemeshow;

Modelo para a presença ou ausência de reações adversas (Modelo 1)

O primeiro passo para a seleção do modelo final foi a verificação do pressuposto de multicolinearidade. Através dos resultados obtidos (Tabela 3.3) verifica-se que não existe multicolinearidade entre as covariáveis, uma vez que não existe nenhum valor de VIF superior a 10. Para a escolha do modelo final através do método *stepwise* começa-se por avaliar qual a primeira covariável a entrar no modelo nulo, de entre todas as covariáveis apresentadas na Tabela 3.2.

| Covariável | VIF |
|-----------------|-------|
| idade | 1.224 |
| genero | 1.176 |
| imc | 1.147 |
| plaquetas | 1.726 |
| diagnostico | 2.081 |
| anticoagulantes | 1.246 |
| posicao | 1.333 |
| cumpre | 1.278 |

Tabela 3.3: Avaliação da multicolinearidade - Modelo 1

Para a avaliação de variáveis a incluir no modelo foi utilizado o comando *add1* do *software R*. Sendo o valor-p igual a 0.010 para a variável género e os valores das restantes variáveis muito altos, verifica-se que esta é a primeira variável a entrar no modelo. Na avaliação do modelo que tem como covariável a variável género, conclui-se que não existe mais nenhuma variável a entrar, uma vez que os valores do valor-p são superiores a 0.05. O modelo final proposto é então o modelo que tem como variável resposta a variável reações adversas e como covariável o género com valor-p=0.002.

Modelo final para a presença ou ausência de reações adversas

| | 1-doente apresenta reações adversas | 0-doente não apresenta reações adversas | | |
|------------|-------------------------------------|---|------------|-------------------|
| Covariável | Coefficiente | Erro Padrão | valor-p | <i>Odds Ratio</i> |
| constante | -3.401 | 0.508 | $\simeq 0$ | 0.033 |
| genero | 1.667 | 0.597 | 0.005 | 5.294 |

Tabela 3.4: Modelo final para a presença ou ausência de reações adversas

O modelo final proposto é dado pela seguinte expressão:

$$\text{logit}(\pi_i) = -3.401 + 1.667 \cdot \text{genero} \tag{3.4.1}$$

Avaliação e interpretação do modelo

Para a avaliação do modelo obtido foi feita uma análise gráfica dos resíduos, que se devem apresentar em torno de zero e não apresentar um padrão específico (Figura 3.24). Foram ainda utilizadas outras ferramentas para a análise de pontos discordantes, que podem influenciar fortemente o modelo. Para tal, foram utilizadas as medidas da *leverage* (Figura 3.25) e *Distância de Cook* (Figura 3.26). A análise gráfica permite perceber que os pressupostos da análise gráfica dos resíduos foram cumpridos. Não foi possível aplicar o teste de Hosmer-Lemeshow porque não foi possível formar o nível de grupos mínimos para a sua correta aplicação [6].

O modelo final é, então, o modelo que explica a presença ou ausência de reações adversas em função do género. Através da Tabela 3.4 verifica-se que a chance de um doente do género feminino ter uma reação adversa é, aproximadamente, 5 vezes superior à chance de um doente do sexo masculino apresentar reação adversa.

Modelo final para a dor (Modelo 2)

Através dos resultados obtidos na Tabela 3.5 verifica-se que não existe multico-linearidade entre as covariáveis. Mais uma vez, para a seleção das variáveis a incluir no modelo final foi utilizado o método *stepwise*. O modelo foi construído através da aplicação da vertente deste método que começa pela avaliação da pri-

3.4. Modelos de regressão logística

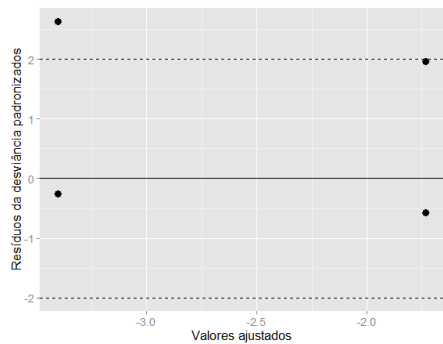


Figura 3.24: Resíduos - Modelo 1

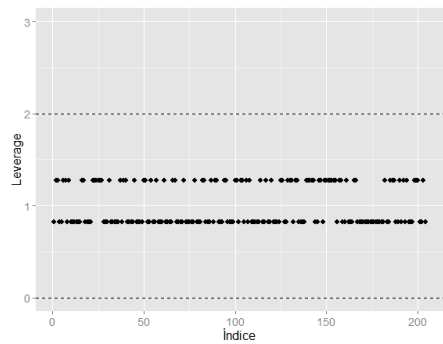


Figura 3.25: leverage - Modelo 1

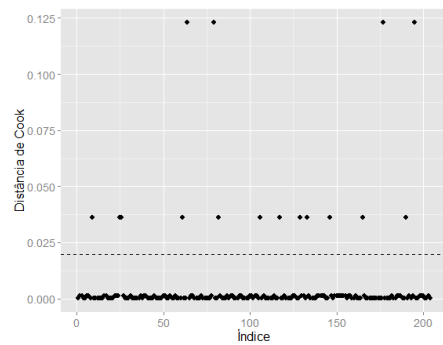


Figura 3.26: Distância de Cooks - Modelo 1

meira variável a entrar no modelo nulo, de entre todas as variáveis apresentadas na Tabela 3.2.

| Covariável | VIF |
|-----------------|-------|
| idade | 1.108 |
| genero | 1.092 |
| imc | 1.028 |
| plaquetas | 1.839 |
| diagnostico | 2.613 |
| anticoagulantes | 1.090 |
| posicao | 1.307 |
| cumpre | 1.121 |

Tabela 3.5: Avaliação da multicolinearidade - Modelo 2

Para a avaliação de variáveis a incluir no modelo foi também utilizado o comando

add1. Através deste, verificou-se que existiam duas variáveis candidatas a entrar no modelo, género e idade. Para a escolha da inclusão da primeira variável a ser considerada utilizou-se como regra, escolher a que apresentava valor-p menor. Assim, a primeira variável a entrar no modelo foi o género com valor-p aproximadamente igual a zero. A segunda e última variável a entrar no modelo foi a idade (valor-p igual a 0.037). O modelo final proposto é o modelo que tem como variável resposta a variável dor e como covariáveis o género e idade com valores-p aproximadamente iguais a zero.

Modelo final para a dor

| 1-doente apresenta reações adversas | | 0-doente não apresenta reações adversas | | |
|-------------------------------------|--------------|---|------------|-------------------|
| Covariável | Coefficiente | Erro Padrão | valor-p | <i>Odds Ratio</i> |
| constante | 1.576 | 0.836 | 0.060 | 4.835 |
| genero | 1.441 | 0.321 | $\simeq 0$ | 4.226 |
| idade | -0.043 | 0.013 | $\simeq 0$ | 0.958 |

Tabela 3.6: Modelo final para a dor

O modelo final proposto é dado pela seguinte expressão:

$$\text{logit}(\pi_i) = 1.576 + 1.441 \cdot \text{género} - 0.043 \cdot \text{idade} \tag{3.4.2}$$

Avaliação e interpretação do modelo

Para a avaliação do modelo obtido foi feita uma análise gráfica dos resíduos (Figura 3.27). Foram ainda utilizadas outras ferramentas para a análise de pontos discordantes, que podem influenciar fortemente o modelo. Para tal, foram utilizadas as medidas da *leverage* (Figura 3.28) e Distância de Cook (Figura 3.29). A análise gráfica permite perceber que os pressupostos da análise gráfica dos resíduos foram cumpridos. Aplicando o teste de Hosmer-Lemeshow, não se rejeita a hipótese nula de adequabilidade do modelo aos dados (valor-p=0.321), concluindo-se assim que o modelo é adequado. Foi ainda avaliada a relação linear

3.4. Modelos de regressão logística

parcial da covariável contínua idade com a variável resposta, pelo que esta foi aceite (Figura 3.30).

O modelo final é então, o modelo que explica a dor em função do género e da idade. Através da tabela 3.6 verifica-se que a chance de um doente do género feminino ter dor é, aproximadamente, 4 vezes superior à chance de um doente do sexo masculino ter dor, para doentes da mesma idade. Por outro lado, a idade mostrou ser um factor de proteção, uma vez que para cada aumento de um ano na idade do doente a chance deste ter dor diminui 4%, para doentes do mesmo género.

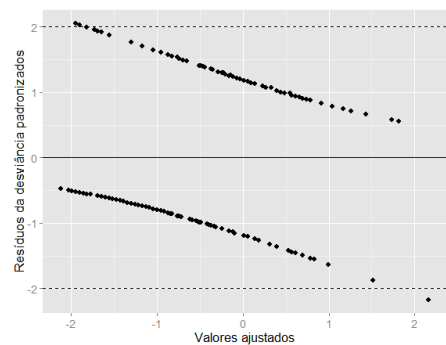


Figura 3.27: Resíduos - Modelo 2

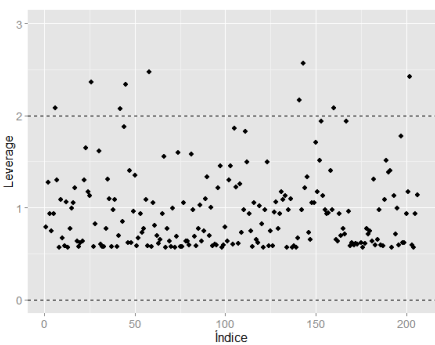


Figura 3.28: leverage - Modelo 2

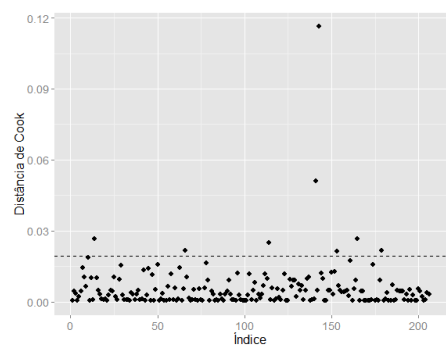


Figura 3.29: Distância de Cooks - Modelo 2

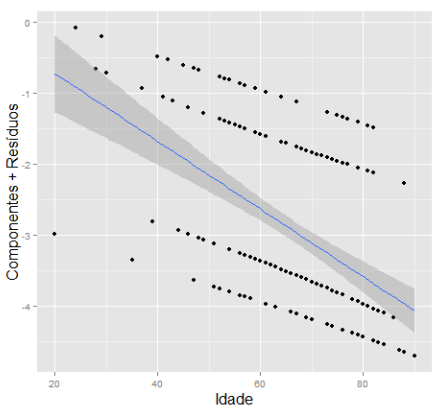


Figura 3.30: Linearidade - Modelo 2

Capítulo 4

Discussão

O exame da medula óssea é um procedimento comum na área da hematologia. No ano de 2010, 260 doentes encontravam situações clínicas para realizar este exame no Serviço e Laboratório de Hematologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, sendo apenas considerados 257 doentes para o estudo. A taxa de resposta ao questionário que os interrogava sobre os sintomas sentidos após a realização do exame da MO é considerada alta com uma percentagem de 81%.

Os resultados obtidos através deste estudo revelam que grande parte dos doentes assumem que sentiram dor durante e após o exame. A percentagem de doentes que assumiram ter dor durante o exame foi de 96.42% e após o exame foi de 35.10%. Assim, existe uma grande diferença entre a proporção de doentes que sentiram dor durante e após o exame, sendo que praticamente todos os doentes afirmaram ter tido dor durante o exame, mas em comparação com a anterior a percentagem de doentes que sentiram dor após o exame é bastante inferior.

Estudos sobre a dor decorrente do exame da MO são ainda escassos mas, todos os que foram encontrados centram-se sobre a dor durante o exame. Pelos resultados obtidos neste estudo, de facto, a proporção de doentes que sentiram dor durante o exame é bastante elevada, revelando que devem ser tidos em consideração de modo a que se possa diminuir esta morbilidade.

A avaliação da dor, neste trabalho, foi feita através da aplicação de perguntas

múltiplas com as seguintes categorias: nenhuma, pouca, alguma e muita. Sendo a avaliação da dor muito subjetiva torna-se difícil a sua avaliação. No entanto, em estudos encontrados foram utilizadas outros métodos de avaliação, nomeadamente através de escalas como as *Wong-Baker Faces Pain Rating Scale* [12] e *Visual Analog Scales (VAS)* [8, 15].

A avaliação da dor durante o exame foi efetuada através de respostas dadas a um questionário em que os doentes respondiam logo após a realização do exame ou posteriormente em casa, e todos os doentes levaram a mesma medicação para a realização do exame. Em comparação com outros estudos, a avaliação da dor foi feita separadamente das restantes reações e com recurso a diferentes grupos de doentes com diferentes medicações para a avaliação da dor [12, 15].

Apesar destes estudos apresentarem algumas diferenças relativamente ao estudo efetuado neste projeto, algumas das variáveis consideradas como possíveis fatores de risco foram comuns, tais como, o género, a idade e o IMC. As variáveis identificadas neste estudo como fatores de risco para a presença de dor foram a idade e o género. Nos estudos referidos, foram também encontradas referências a estas variáveis. Relativamente à idade, tal como acontece neste estudo, um dos artigos refere que doentes com idades mais avançadas sentem menos dor [15] e um outro, que os doentes do género masculino e doentes com idades mais avançadas sentem menos dor [12].

Relativamente às reações adversas ao exame da MO, este estudo foi limitado a três reações adversas, infeção, hematoma e hemorragia porque nos questionários efetuados pela equipa de médicos, os doentes apenas poderiam responder sobre estas três reações. Na bibliografia consultada, a hemorragia foi a reação mais comum e sentida com maior gravidade entre os doentes, sendo importante a sua avaliação neste trabalho [2]. No entanto, neste estudo esta não foi a reação adversa mais sentida pelos doentes.

A infeção é outra das reações adversas estudada neste trabalho, sendo que, também foi encontrada referência bibliográfica relativamente à mesma. Neste

estudo a incidência de infecção sobre os doentes que efetuaram o exame da MO foi muito baixa (0.48%), o que vai de encontro ao descrito na bibliografia consultada [3].

Relativamente ao hematoma, esta reação foi estudada separadamente da hemorragia, sendo considerada como hemorragia interna. Foi também encontrada referência a esta reação separadamente da hemorragia num artigo consultado [11]. Na restante bibliografia, quando se fala em hemorragia, acredita-se que esteja também englobada a ocorrência de hematoma.

Capítulo 5

Conclusões

A informação obtida através dos questionários mostrou-se bastante útil para o reconhecimento das reações adversas ao exame da MO. Através deste estudo foi possível verificar que as mulheres têm mais reações adversas ao exame da MO do que os homens. Não foi encontrada relação entre o diagnóstico final do doente, o nível de plaquetas, a terapêutica que este efetuou incluindo a toma de anticoagulantes e o facto deste ter obesidade, com as reações adversas ao exame da MO. No entanto, analogamente ao encontrado na bibliografia consultada, foi efetuada uma tabela resumo com os possíveis fatores de risco associados às reações adversas, apresentada anteriormente. No estudo da dor verificou-se que as mulheres têm tendência para sentirem mais dores após o exame e que, à medida que a idade aumenta, a dor sentida pelos doentes diminui. Relativamente à satisfação dos doentes quanto ao exame da MO, verificou-se que estes se encontram satisfeitos, sendo que todos afirmaram que voltariam ao mesmo hospital para uma nova realização do exame, caso fosse necessário.

Em Portugal, no ano de 2012, estima-se que foram efetuadas cerca de 5 mil punções aspirativas da medula óssea nos hospitais públicos do concelho de Lisboa. Neste estudo apenas foi contemplado o número de exames realizados pelo Serviço de Hematologia e pelo Laboratório de Hematologia, no Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental (CHLO) durante o ano de 2010, e não existe conhecimento de outros estudos efetuados sobre este tema, sem ser o efetuado em 1999 pela mesma equipa de médicos. As reações adversas ao exame da MO são raras mas,

quando existem, podem ser bastante graves pelo que, estudos sobre estas reações e a sua documentação devem ser efetuados para que os clínicos possam minimizar os fatores de risco associados a estas reações e assim, diminuir a morbilidade sentida pelos doentes aquando da realização deste exame.

Para finalizar, pensa-se que seja importante a realização de inquéritos anuais e documentação das reações adversas sentidas pelos doentes para que estudos sobre os possíveis fatores de risco possam ser efetuados. Analogamente ao que já é feito pela *British Society of Haematology* poderia ser criada uma base de dados onde os médicos poderiam documentar toda a informação obtida através da realização dos exames da medula óssea e através da aplicação de questionários aos doentes que efetuam estes exames.

5.1 Outros trabalhos realizados

Para além da elaboração do presente trabalho, foi ainda construída, de raiz, a base de dados referente aos questionários que foram elaborados em 1999 pela equipa de médicos, na altura, do Hospital de Santa Cruz. Estes questionários dizem respeito aos primeiros questionários aplicados a doentes que realizaram o exame da MO, sendo considerado um estudo piloto para a realização deste trabalho.

Durante o desenvolvimento deste projeto, foi ainda apresentado um trabalho no I Encontro Português de Biometria e I Encontro Luso-Galaico de Biometria, na forma de poster, com o título “Exame à Medula Óssea e Reações Adversas” e apresentado um poster pela equipa de médicos com quem trabalhei, durante a elaboração deste projeto, no “LV Congreso Nacional de la SEHH y XXIX Congreso Nacional de la SETH” com o título “La morbilidad asociada con la aspiración de médula ósea y biopsia ósea- resultados de un año en el Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental-CHLO”.

5.2 Limitações

O presente trabalho apresentou algumas limitações, das quais se destacam o facto dos questionários não terem sido efetuados com o apoio de um estatístico. Teria sido útil para o posterior tratamento dos dados obtidos alguns indicadores descritos na literatura que poderiam ter enriquecido fortemente o trabalho.

Outro facto importante que limita bastante o estudo é a dimensão da amostra. Apesar de se tratar de uma amostra com dimensão suficiente para se realizar análise estatística relevante, esta amostra diz respeito apenas a um hospital da zona de Lisboa. Uma dimensão da amostra superior e, de preferência, de vários hospitais seria mais robusta e teria resultados mais fidedignos. Como tal, o presente trabalho é um trabalho ainda preliminar, o qual admite melhorias em vários aspetos.

Outra limitação encontrada ao longo de todo o projeto foi a pouca documentação existente sobre esta temática. Em Portugal, só se teve conhecimento de um outro estudo realizado anteriormente sobre este tema, desenvolvido pela mesma equipa de médicos do Hospital de Santa Cruz, feito no ano de 1999 e apresentado um poster na Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Hematologia, em novembro de 2003 com o título “Inquéritos de Satisfação aos Utentes - uma ferramenta na avaliação da qualidade dos serviços”. Assim, torna-se difícil encontrar mais referências sobre outras reações adversas ao exame da MO, em Portugal.

5.3 Considerações Finais

Para a realização deste trabalho tive a oportunidade de aprender a utilizar o *software* L^AT_EX de forma autónoma, a qual se mostrou muito enriquecedora e útil.

Gostaria ainda de referir que a experiência de trabalhar e ter contacto direto com uma equipa de médicos era uma grande ambição que tinha, que se mostrou muito enriquecedora quer a nível intelectual, quer a nível pessoal. Tive a oportunidade de observar a realização de dois exames à medula óssea, um com a minha ori-

entadora, a Dra. Ana Batalha Reis e outra com o Diretor Dr. Fernando Lima, aos quais quero, mais uma vez, expressar o meu agradecimento pela oportunidade.

Referências Bibliográficas

- [1] BAIN, B. Leaders Bone marrow aspiration. *J. Clin Pathology* (2001), 657–663.
- [2] BAIN, B. Bone marrow biopsy morbidity and mortality. *British Journal of Haematology* 121 (2003), 949–951.
- [3] BAIN, B. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003. *J Clin Pathol* 58 (2005), 406–408.
- [4] BAIN, B. Morbidity associated with bone marrow aspiration and trephine biopsy - a review of UK data for 2004. *Haematologica* 91 (2006), 1293–1294.
- [5] BAIN, B., BATES, I., LAFFAN, M., AND LEWIS, S. *Dacie and Lewis practical haematology*, 11th ed. 2011.
- [6] D, H., AND S, L. *Applied Logistic Regression*. John Wiley, New York, 1989.
- [7] LEE, S., ERBER, W., PORWIT, A., TOMONAGA, M., AND PETERSON, L. ICSH guidelines for the standardization of bone marrow specimens and reports. *Int. Jnl. Lab. Hem* 30 (Oct. 2008), 349–364.
- [8] LIDÉN, Y., OLOFSSON, N., LANDGREN, O., AND JOHANSSON, E. Pain and anxiety during bone marrow aspiration/biopsy: Comparison of ratings among patients versus health-care professionals. *European Journal of Oncology Nursing* 16 (July 2012), 323–329.
- [9] MALEMPATI, S., JOSHI, S., LAI, S., BRANER, D., AND TEGTMEYER, K. Bone Marrow Aspiration and Biopsy. *N Engl J Med* 361 (2009), 15.


- [10] RILEY, R., HOGAN, T., PAVOT, D., FORYSTHE, R., MASSEY, D., SMITH, E., WRIGHT, L., AND BEN-EZRA, J. A pathologist's perspective on bone marrow aspiration and biopsy: I. Performing a bone marrow examination. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 18 (2004), 70–90.
- [11] SARIGIANNI, M., VLACHAKI, E., CHISSAN, S., KLONIZAKIS, F., VETSIU, E., ANASTASIADOU, K., IOANNIDOU-PAPAGIANNAKI, E., AND KLONIZAKIS, I. Haematoma caused by bone marrow aspiration and trephine biopsy. *Hematology reports* 3 (Oct. 2011), 78–79.
- [12] TALAMO, G., LIAO, J., BAYERL, M., CLAXTON, D., AND ZANGARI, M. Oral administration of analgesia and anxiolysis for pain associated with bone marrow biopsy. *Support Care Cancer* 18 (2010), 301–305.
- [13] TREWHITT, K. Bone Marrow Aspiration and Biopsy : Collection and Interpretation Indications for Bone. 1409–1417.
- [14] TURKMAN, M., AND SILVA, G. *Modelos Lineares Generalizados - da teoria à prática*. Lisboa, 2000.
- [15] VANHELLEPUTTE, P., NIJS, K., DELFORGE, M., EVERS, G., AND VANDERSCHUEREN, S. Pain during bone marrow aspiration: prevalence and prevention. *J Pain Symptom Manage* 26 (Sept. 2003), 860–866.
- [16] ZEHNDER, J. Bone marrow aspiration and biopsy: Indications and technique, 2013.

Apêndice

A

Questionários e Recomendações

Apêndice A. Questionários e Recomendações

| | |
|--|--|
|  <p>CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA OCIDENTAL, E.P.E.</p> | <p>QUESTIONÁRIO A Página 1/2</p> |
| <p>Serv. de Hematologia <i>Director: Dr. Fernando Lima</i></p> <p>Serv. de Patologia Clínica – Lab. Hematologia <i>Director: Dra. Esmeraldina Correia Júnior</i></p> | <p>Número: «Num»</p> <p>Data: ____ / ____ / ____</p> |

A PREENCHER PELO MÉDICO QUE EFECTUOU A ASPIRAÇÃO MEDULAR E A BIÓPSIA ÓSSEA

Nome _____ Sexo _____ Idade _____

Profissão _____ Grau de instrução _____

Morada _____

Telefone _____ Telemóvel _____ Peso _____ Altura _____

Questionário feito por telefone SIM ☐ NÃO ☐

Doente internado ☐ Doente em ambulatório ☐

Serviço _____ Hospital _____ Processo _____

Diagnóstico _____

Terapêutica _____ N.º plaq. _____

Doente com terapêutica anticoagulante ☐ Se SIM, INR _____

História de discrasia hemorrágica _____

Data ____ / ____ / ____ Médico _____ Local da Punção _____

Ocorrências _____

_____ Agulha _____

Figura A.1: Questionário A - página 1



| | | | |
|--|--|--|--------------------------|
|  CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA OCIDENTAL, E.P.E. | | QUESTIONÁRIO A Página 2/2 Número: «Num» | |
| A PREENCHER PELO UTENTE* | | | |
| Queremos agradecer-lhe a sua atenção em responder ao nosso questionário. O seu preenchimento é muito simples e fácil. Assinale a sua resposta com um X no quadrado correspondente. A resposta a este questionário é estritamente confidencial. | | | |
| 1. | Foi informado(a) pelo seu médico assistente sobre o interesse deste exame para o esclarecimento da sua doença? | SIM | <input type="checkbox"/> |
| | | NÃO | <input type="checkbox"/> |
| 2. | O médico que lhe fez o exame, antes de o executar, esclareceu-o(a) da forma como o exame ia decorrer? | SIM | <input type="checkbox"/> |
| | | NÃO | <input type="checkbox"/> |
| 3. | O exame provocou-lhe dores? | NÃO, NENHUMAS | <input type="checkbox"/> |
| | | SIM, POUCAS | <input type="checkbox"/> |
| | | SIM, ALGUMAS | <input type="checkbox"/> |
| | | SIM, MUITAS | <input type="checkbox"/> |
| 4. | Face ao que esperava, como é que decorreu o exame? Diria que foi... | MUITO MAIS FÁCIL DO QUE ESPERAVA | <input type="checkbox"/> |
| | | MAIS FÁCIL DO QUE ESPERAVA | <input type="checkbox"/> |
| | | AQUILO QUE ESPERAVA, FÁCIL | <input type="checkbox"/> |
| | | AQUILO QUE ESPERAVA, DIFÍCIL | <input type="checkbox"/> |
| | | MAIS DIFÍCIL DO QUE ESPERAVA | <input type="checkbox"/> |
| | | MUITO MAIS DIFÍCIL DO QUE ESPERAVA | <input type="checkbox"/> |
| 5. | O médico ou o enfermeiro informou-o(a) sobre os procedimentos depois do exame? | SIM | <input type="checkbox"/> |
| | | NÃO | <input type="checkbox"/> |
| 6. | Se tivesse que repetir este exame, voltaria a este hospital? | SIM, DE CERTEZA | <input type="checkbox"/> |
| | | PROVAVELMENTE SIM | <input type="checkbox"/> |
| | | PROVAVELMENTE NÃO | <input type="checkbox"/> |
| | | NÃO DE CERTEZA | <input type="checkbox"/> |
| Que sugestões daria para melhorar o atendimento ao utente _____ _____ _____ | | | |
| Muito obrigado pela sua colaboração. Com a sua ajuda vamos melhorar o nosso serviço. Por favor, verifique se respondeu a todas as perguntas. | | | |
| * Em caso de dificuldade ou incapacidade, pode ser preenchido pelo médico ou enfermeiro. | | | |

Figura A.2: Questionário A - página 2

Apêndice A. Questionários e Recomendações

| | |
|--|---------------------------------|
|  <div style="display: inline-block; text-align: right;"> QUESTIONÁRIO B Página 1/2 </div> | |
| Serv. de Hematologia <i>Director: Dr. Fernando Lima</i> | Número: «Num» |
| Serv. de Patologia Clínica – Lab. Hematologia <i>Director: Dra. Esmeraldina Correia Júnior</i> | Data: ____ / ____ / ____ |

A PREENCHER PELO UTENTE

Queremos agradecer-lhe a sua atenção em responder ao nosso questionário. O seu preenchimento é muito simples e fácil. Assinale a sua resposta com um X no quadrado correspondente. A resposta a este questionário é estritamente confidencial.

Nome _____ Data: ____ / ____ / ____

1. Quando fez o exame estava internado no Hospital de S. F. Xavier?

| | |
|---|---|
| SIM <input type="checkbox"/> Como regressou ao seu quarto? | MACA <input type="checkbox"/> |
| | CADEIRA DE RODAS <input type="checkbox"/> |
| | PELO PRÓPRIO PÉ <input type="checkbox"/> |
| NÃO <input type="checkbox"/> Como regressou ao local de origem? | TRANSP. PÚBLICO <input type="checkbox"/> |
| | AMBULÂNCIA <input type="checkbox"/> |
| | A CONDUIZIR <input type="checkbox"/> |
| | OUTRO: _____ <input type="checkbox"/> |

2. Teve alguma actividade física nas primeiras horas após o exame?

| |
|----------------------------------|
| NENHUMA <input type="checkbox"/> |
| POUCA <input type="checkbox"/> |
| ALGUMA <input type="checkbox"/> |
| MUITA <input type="checkbox"/> |


3. Após o exame teve dor no local da punção?

NÃO ☐

SIM ☐ a) Tomou algum medicamento? Se SIM, qual? _____

b) A dor aliviou ao fim de quanto tempo? _____

Figura A.3: Questionário B - página 1

| | |
|--|--|
|  <p>CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA OCIDENTAL, E.P.E.</p> | <p>QUESTIONÁRIO B</p> <p>Página 2/2 Número: «Num»</p> |
|--|--|

4. Após o exame teve hemorragia no local da punção?

NÃO ☐

SIM ☐ a) Passado quanto tempo? _____

b) Recorreu a um Hospital ou Centro de Saúde? NÃO ☐

SIM ☐

5. Após o exame teve hematoma (nódoa negra) no local da punção?

NÃO ☐

SIM ☐ a) Passado quanto tempo? _____

b) Recorreu a um Hospital ou Centro de Saúde? NÃO ☐

SIM ☐

6. Após o exame teve alguma infecção no local da punção?

NÃO ☐

SIM ☐ a) Passado quanto tempo? _____

b) Recorreu a um Hospital ou Centro de Saúde? NÃO ☐

SIM ☐

7. Tirou o primeiro penso ao fim de quanto tempo?

MENOS DE 24 HORAS ☐

24 HORAS ☐

MAIS DE 24 HORAS ☐

8. Como procedeu depois...

8.1. Aplicou novo penso? SIM ☐

NÃO ☐

8.2. Procedeu a desinfeção? SIM ☐

NÃO ☐

Muito obrigado pela sua colaboração. Com a sua ajuda vamos melhorar o nosso serviço. Por favor, verifique se respondeu a todas as perguntas. De seguida coloque o questionário no envelope e coloque-o no Correio. Não é preciso selo.

Figura A.4: Questionário B - página 2



MIELOGRAMA + BIÓPSIA ÓSSEA

O QUE DEVE FAZER APÓS O EXAME:

- *Repouso nas 12h seguintes ao exame;*
- *Vigiar penso (se sangrar dirija-se ao serviço de atendimento de urgência da área de residência);*
- *Aplicar gelo no local do penso;*
- *Após as 24h retirar o penso (que lhe foi colocado no hospital), e pôr um penso rápido;*
- *Fazer medicação analgésica em S.O.S. segundo prescrição médica.*

Médico _____

Enf.º _____

Data: _____

Figura A.5: Recomendações após o exame da MO

Apêndice B

Código R

Pacotes utilizados:

```
library(car) #Para calcular o VIF
library(ggplot2) #Pacote gráfico
library(MKmisc) #Para o teste de Hosmer e Lemeshow
library(reshape2) #Pacote auxiliar gráfico
```

Modelo 1 - Reações Adversas

Multicolinearidade:

```
#calcula o VIF
vif(glm(reacoes ~ .,data=dadosR,family=binomial))
```

Modelo:

```
#modelo de regressão logística inicial
f=glm(reacoes ~ 1, family=binomial, data=dadosR)
summary(f) #resumo de resultados do modelo
```

```
#teste de razão de verossimilhanças para todas as covariáveis
#não incluídas no modelo
add1(f,dadosR,test="Chisq")
```

```
#modelo de regressão logística final
f1=glm(reacoes ~ genero, family=binomial, data=dadosR)
```

Resíduos:

```
#resíduos da desviância vs resíduos dos valores estimados
res<-rstandard(f1,type="deviance")

ggplot(f1,aes(.fitted,res))+geom_hline(yintercept=0)+
  geom_point(size=4)+
  geom_hline(y=c(-2,2),lty=2,col="black")+
  scale_y_continuous(name="Resíduos desviância padronizados")+
  scale_x_continuous(name="Valores ajustados")+
  theme(axis.title.x=element_text(size=17),
  text=element_text(size=17))+
  theme(axis.title.y=element_text(size=17))
```

leverage:

```
hat<-hatvalues(f1) #matriz hat
p <- dim(model.matrix(f1))[[2]] #numero de parâmetros
n <- dim(model.matrix(f1))[[1]] #numero de observações

ggplot(f1,aes(1:length(hat/(p/n)),hat/(p/n)))+
  geom_point(size=3)+
  geom_hline(linetype=2,size=.2)+
  scale_y_continuous(name="Leverage", limits=c(0,3))+
  scale_x_continuous(name="Índice")+
  geom_hline(y=2,lty=2,col="black")+
  theme(axis.title.x=element_text(size=16),
  text=element_text(size=17))+
  theme(axis.title.y=element_text(size=16))
```

Distância de Cook:

```
ggplot(f1,aes(1:length(.cooks), .cooks,ymin=0,ymax=.cooks))+
```

```

geom_point(size=3)+
scale_y_continuous(name="Distância de Cook")+
scale_x_continuous(name="Índice")+
geom_hline(y=4/n,lty=2,col="black")+
theme(axis.title.x=element_text(size=16),
text=element_text(size=17))+
theme(axis.title.y=element_text(size=16))

```

Teste de Hosmer e Lemeshow:

```
HLgof.test(fit = fitted(f1), obs = reacoes2)
```

Cálculo da razão de chances:

```

or.glm <- function(x, ic=0.9,ylim=NULL){
#Calcula o odds ratio e faz um gráfico com os
#intervalos de confiança
if (!all(class(x)==c("glm", "lm"))){
  {stop("Esta função só pode ser usada em objetos da
    classe 'glm'")}}
x<-summary.glm(x)
tabela <- cbind(Coeficientes=x$coefficients[-1,1],
               "Erro Padrão"=x$coefficients[-1,2],
               OR=exp(x$coefficients[-1,1]),
               "Inf"=rep(0, length(x$coefficients[-1,1])),
               Sup=rep(0, length(x$coefficients[-1,1])))
tabela[,4]<-exp(tabela[,1]-(tabela[,2]*qnorm(1-((1-ic)/2))))
tabela[,5]<-exp(tabela[,1]+(tabela[,2]*qnorm(1-((1-ic)/2))))
dimnames(tabela)[[1]]<-dimnames(x$coeff)[[1]][-1]
ylimite <- range(tabela[,4],tabela[,5],ylim)
plot(tabela[,3], ylim=ylimite, pch = 19, xlab = '', ylab = "OR",
     axes = F)
box()
axis(2)
n <- length(tabela[,3])
axis(1, at=1:n, labels = dimnames(tabela)[[1]], las = 3,

```

```
      cex.axis = .8)
points(tabela[,4], pch = 24)
points(tabela[,5], pch = 25)
segments(1:n,tabela[,4],1:n,tabela[,5])
abline(h=1)
round(tabela,4)}
```

```
or.glm(f1)
```

Modelo 2 - Dor

Multicolinearidade:

```
#calcula o VIF
vif(glm(dor ~ .,data=dadosD,family=binomial))
```

Modelo:

```
#modelo de regressão logística inicial
ff=glm(dor ~ 1, family=binomial, data=dadosD)
summary(ff) #resumo de resultados do modelo
```

```
#teste de razão de verossimilhanças para todas as covariáveis
#não incluídas no modelo
add1(ff,dadosD,test="Chisq")
```

```
#segunda variável a entrar no modelo
ff1=glm(dor ~ genero, family=binomial, data=dadosD)
summary(ff1)
add1(ff1,dadosD,test="Chisq")
```

```
#modelo de regressão logística final
ff2=glm(dor ~ genero+idade, family=binomial, data=dadosD)
summary(ff2)
```

```
#teste de razão de verossimilhanças para todas as covariáveis
```

```
#incluídas no modelo
drop1(ff2,test="Chisq")
add1(ff2,dadosD,test="Chisq")
```

Resíduos:

```
#resíduos da desviância vs resíduos dos valores estimados
res<-rstandard(ff2,type="deviance")
ggplot(ff2,aes(.fitted,res))+geom_hline(yintercept=0)+
  geom_point(size=3)+
  geom_hline(y=c(-2,2),lty=2,col="black")+
  scale_y_continuous(name="Resíduos desviância padronizados")+
  scale_x_continuous(name="Valores ajustados")+
  theme(axis.title.x=element_text(size=17),
    text=element_text(size=17))+
  theme(axis.title.y=element_text(size=17))
```

leverage:

```
hat<-hatvalues(ff2) #matriz hat
p <- dim(model.matrix(ff2))[[2]] #numero de parâmetros
n <- dim(model.matrix(ff2))[[1]] #numero de observações

ggplot(ff2,aes(1:length(hat/(p/n)),hat/(p/n)))+
  geom_point(size=3)+
  geom_hline(linetype=2,size=.2)+
  scale_y_continuous(name="Leverage", limits=c(0,3))+
  scale_x_continuous(name="Índice")+
  geom_hline(y=2,lty=2,col="black")+
  theme(axis.title.x=element_text(size=16),
    text=element_text(size=17))+
  theme(axis.title.y=element_text(size=16))
```

Distância de Cook:

```
ggplot(ff2,aes(1:length(.cooks), .cooks,ymin=0,ymax=.cooks))+
```

```
geom_point(size=3)+
scale_y_continuous(name="Distância de Cook")+
scale_x_continuous(name="Índice")+
geom_hline(y=4/n,lty=2,col="black")+
theme(axis.title.x=element_text(size=16),
text=element_text(size=17))+
theme(axis.title.y=element_text(size=16))
```

Linearidade

```
ndf<-cbind(ff2$model[,-1],residual=residuals(ff2))
library(reshape2)
ndf<-melt(ndf,id.vars="residual")
coefs<-coef(ff2)[-1]
names(coefs)<-c("generoF","idade")
ndf$cr<-rep(NA,nrow(ndf))
ndf[,3]<-as.numeric(ndf[,3])

for(i in 1:length(coefs)){
  idx<-which(ndf$variable == names(coefs)[i])
  ndf$cr[idx]<-coefs[[i]]*ndf[idx,3]+ndf[idx,1]
}
ndf<-ndf[ndf$variable=="idade",]

qplot(value,cr,data=ndf)+stat_smooth(method="lm")+
  ylab("Componentes+Resíduos")+
  xlab("Idade")+theme(axis.title.x=element_text(size=16))+
  theme(axis.title.y=element_text(size=16))
```

Teste de Hosmer e Lemeshow:

```
HLgof.test(fit = fitted(ff2), obs = dor2)
```

Cálculo da razão de chances:

```
or.glm <- function(x, ic=0.9,ylim=NULL){
```

```

#Calcula o odds ratio e faz um gráfico com os
#intervalos de confiança
if (!all(class(x)==c("glm", "lm")))
  {stop("Esta função só pode ser usada em objetos da
        classe 'glm'")}
x<-summary.glm(x)
tabela <- cbind(Coeficientes=x$coefficients[-1,1],
               "Erro Padrão"=x$coefficients[-1,2],
               OR=exp(x$coefficients[-1,1]),
               "Inf"=rep(0, length(x$coefficients[-1,1])),
               Sup=rep(0, length(x$coefficients[-1,1])))
tabela[,4]<-exp(tabela[,1]-(tabela[,2]*qnorm(1-((1-ic)/2))))
tabela[,5]<-exp(tabela[,1]+(tabela[,2]*qnorm(1-((1-ic)/2))))
dimnames(tabela)[[1]]<-dimnames(x$coeff)[[1]][-1]
ylimite <- range(tabela[,4],tabela[,5],ylim)
plot(tabela[,3], ylim=ylimite, pch = 19, xlab = '', ylab = "OR",
     axes = F)
box()
axis(2)
n <- length(tabela[,3])
axis(1, at=1:n, labels = dimnames(tabela)[[1]], las = 3,
     cex.axis = .8)
points(tabela[,4], pch = 24)
points(tabela[,5], pch = 25)
segments(1:n,tabela[,4],1:n,tabela[,5])
abline(h=1)
round(tabela,4)}

or.glm(ff2)

```


Tabelas de Codificação

| Diagnóstico | | Legenda | Codificação |
|-------------|--|------------------------------|-------------|
| A | | Anemia | 1 |
| LA | | Leucemia Aguda | 2 |
| MET | | Metástases | 3 |
| MH | | Medula Hipoplásica | 4 |
| MR | | Medula Reativa | 5 |
| NLP | | Neoplasia Linfoproliferativa | 6 |
| NMD/MP | Neoplasia Mielodisplásica/Mieloproliferativa | | 7 |
| NMP | Neoplasia Mieloproliferativa | | 8 |
| PTI | Trombocitopénia Imune | | 9 |
| SMD | Síndrome Mielodisplásico | | 10 |
| OU | Outros | | 11 |

Tabela C.1: Tabela de codificação da variável Diagnóstico

Apêndice C. Tabelas de Codificação

| Diagnóstico | Codificação |
|------------------------|-------------|
| AAS | 1 |
| AAS / Heparina | 2 |
| Clopidogrel | 3 |
| Enoxaparina | 4 |
| Enoxaparina / Varfine | 5 |
| Heparina | 6 |
| Clopidogrel / Tramalyt | 7 |
| Varfine | 8 |
| AINE | 9 |
| Hefrina | 10 |
| Tiklid | 11 |
| Varfine / Sintrom | 12 |
| Outros | 13 |
| Desconhecido | 14 |

Tabela C.2: Tabela de codificação da variável Terapêutica